

## 明 細 書

### 薬剤排出ポンプ阻害薬

#### 技術分野

本発明は、微生物感染症の予防や治療に有用な医薬の発明に関する。

#### 背景技術

微生物による感染症の予防や治療のためにこれまで数多くの抗菌剤が開発され、β-ラクタム（ペニシリン系、セフェム系、モノバクタム系、カルバペネム系、ベネム系）、アミノグリコシド系、キノロン系、マクロライド系、テトラサイクリン系、リファマイシン系、クロラムフェニコールあるいはホスホマイシン等の薬剤が実用化されてきた。一方、抗菌剤の臨床における使用量の増加に伴い、これら抗菌剤に対する耐性菌の出現が顕著になり、感染症治療における重要な問題となっている。

耐性菌による感染症の中で、特に難治性あるいは重症感染症例で問題となっている菌種として、緑膿菌及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が挙げられる。これらの菌種に対し、治療上有効な抗菌剤は現在限られており、現行の薬剤で将来にわたり治療効果が期待できるか否かは定かではない。特に、薬剤耐性緑膿菌に対しては、特効的に効果が期待できる薬剤は存在しないのが現状である。高齢化あるいは臓器移植、抗癌治療等の高度医療の普及に伴い、特に免疫力の低下した患者において頻発する感染症、いわゆる日和見感染症が医療現場では極めて大きな問題となってきており、上記耐性菌への対策は急務を要する状況である。

一方、近年、耐性菌の耐性機構の解析研究によって、細菌の薬剤排出機構として薬剤排出ポンプの存在が認知されてきた。古くは1980年にLevyのグループによって（L. McMurry, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 77, 3974, 1980）テトラサイクリン系の抗菌

剤を特異的に菌体外に排出するポンプが同定され、テトラサイクリン耐性の主たる要因として注目された。さらに最近の研究によって、大腸菌、緑膿菌、枯草菌、ブドウ球菌、肺炎球菌ならびに淋菌における多剤排出型の薬剤排出ポンプの存在が報告された。なかでも、相同性を有する緑膿菌の薬剤排出ポンプとして現在までに4種の多剤排出型ポンプが報告されており(K. Pooler, J. Bacteriol., 175, 7363, 1993; K. Pooler, M. Microbiol., 21, 713, 1996; T. Kohler, M. Microbiol., 23, 345, 1997; T. Kohler, M. Microbiol., 23, 345, 1997; T. Mine, Antimicrob. Agents Chemother., 43, 415, 1999)、緑膿菌が本来的に示すところの薬剤低感受性の要因になっていると考えられてきている。

緑膿菌の薬剤排出ポンプは、 $\beta$ -ラクタム、テトラサイクリン、クロラムフェニコールあるいはキノロン系等をはじめとした多種の薬剤を排出し、緑膿菌の薬剤耐性に寄与している。

この問題を克服するためには、耐性化の要因である薬剤排出ポンプによる耐性を回避可能な新規骨格を有する抗菌薬、あるいは薬剤排出ポンプの機能を阻害することによって既存の抗菌薬を有効にする併用薬を発明することが有効な手段と考えられる。

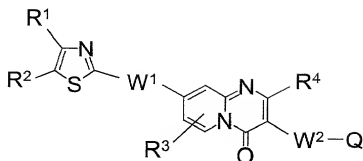
## 発明の開示

したがって本発明は、病原微生物の治療効果を改善させる新規な感染症治療薬、とりわけ、抗微生物剤に対して耐性を獲得した微生物に作用して薬剤排出ポンプを阻害することによりその微生物を脱耐性化させ、抗微生物剤の予防及び／又は治療効果を増強するための医薬を提供することを課題としている。

本発明者らは上記の課題を課題を解決すべく鋭意研究を行い、抗微生物薬に対して耐性を獲得した緑膿菌を脱耐性化させる化合物を探索したところ、下記的一般式(I)及び(II)で表わされる化合物が所望の作用を有することを見出

し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、下記の一般式（I）：



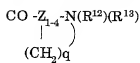
[式中、 $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ独立に水素、ハロゲン原子、水酸基、基  $OZ_{1-6}$  (基  $OZ_{1-6}$  は酸素原子を介して結合する炭素数が 1 から 6 個のアルキル基又は炭素数が 1 から 6 個のフルオロアルキル基を示す)、基  $S(O)_nZ_{1-4}$  ( $Z_{1-4}$  は炭素数が 1 から 4 個のアルキル基又は炭素数が 1 から 4 個のフルオロアルキル基を示すか、あるいはそれらのアルキレン基を示す)、基  $N(R^{12})(R^{13})$  ( $R^{12}$  及び  $R^{13}$  はそれぞれ独立に水素又は炭素数が 1 から 4 個のアルキル基又は炭素数が 1 から 4 個のフルオロアルキル基を示す)、置換基を有してもよい基  $Z_{1-8}$  ( $Z_{1-8}$  は炭素数が 1 から 8 個のアルキル基又は炭素数が 1 から 8 個のフルオロアルキル基を示す)、5 から 7 員の環状アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は 4 から 7 員の飽和若しくは部分飽和のヘテロ環基 (該環状アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又はヘテロ環基は以下の置換基: ハロゲン原子、水酸基、基  $OZ_{1-4}$ 、基  $S(O)_nZ_{1-4}$ 、基  $N(R^{12})(R^{13})$ 、基  $Z_{1-4}$ 、カルボキシ基、基  $CO_2Z_{1-4}$ 、基  $CONH_2$ 、基  $CONH(Z_{1-4})$ 、及び基  $CON(Z_{1-4})(Z_{1-4})$  からなる群から選ばれる置換基を 1 から 3 個有していてもよい)；

$W^1$  は  $-CH=CH-$ 、 $-N(R^{12})CO-$ 、 $-CON(R^{12})-$ 、 $-CH_2O-$ 、及び  $-CH_2CH_2-$  からなる群から選ばれる基 (上記の基の左側がチアゾール環に結合する) を示し；

$R^3$  は水素、ハロゲン原子、水酸基、又はアミノ基を示し；

$R^4$  は水素、基  $-OZ_{0-4}R^6$  ( $Z_{0-4}$  は炭素数が 1 から 4 個のアルキレン基若しくは炭素

数が 1 から 4 個のフッ素置換アルキレン基、又は単結合を示し、 $R^5$  は 5 から 7 員の環状アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は 4 から 7 員の飽和若しくは部分飽和のヘテロ環基（該環状アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は該ヘテロ環基は下記の置換基：ハロゲン原子、水酸基、基  $OZ_{1-4}$ 、基  $S(O)_{2-4}$ 、基  $N(R^{12})(R^{13})$ 、基  $Z_{1-4}$ 、カルボキシル基、基  $CO_2Z_{1-4}$ 、基  $CONH_2$ 、基  $CONH(Z_{1-4})$ 、及び基  $CON(Z_{1-4})(Z_{1-4})$  からなる群から選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい）、基  $-S(O)_nO_{7-n}R^5$ 、基  $\cdot N(R^6)(R^7)$  ( $R^6$  及び  $R^7$  は、それぞれ独立に水素若しくは  $Z_{1-4}$  であるか、又は両者が一緒になって飽和若しくは不飽和の 5 から 7 員環を形成し（該環は 1 又は 2 個のヘテロ原子を環構成原子として含んでいてもよい）、 $R^6$  及び  $R^7$  は以下の置換基：ハロゲン原子、水酸基、基  $OCON(R^{12})(R^{13})$ 、基  $CON(R^{12})(R^{13})$ 、基  $N(R^{12})CON(R^{12})(R^{13})$ 、基  $Z_{1-4}$ 、基  $OZ_{1-4}$ 、基  $S(O)_nZ_{1-4}$ 、基  $CH_2OH$ 、基  $(CH_2)_mN(R^{12})(R^{13})$ 、カルボキシル基、シアノ基、基  $CO-Z_{1-4}(R^{10})-N(R^{12})(R^{13})$ （式中  $R^{10}$  はアミノ酸炭素上の側鎖に対応する置換基又は基  $-Z_{1-4}-R^{11}$  ( $R^{11}$  は四級塩を形成する置換基を示す)、及び基



(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> からなる群から選ばれる置換基を 1 から 3 個有していてもよい)、置換基を有することもある 5 又は 6 員のアリール基、及び置換基を有することもある 5 又は 6 員の不飽和のヘテロ環基からなる群から選ばれる基を示し：

W<sup>2</sup>は単結合又は-C(R<sup>9</sup>)=C(R<sup>9</sup>)- (R<sup>9</sup>及びR<sup>9</sup>はそれぞれ独立に水素、ハロゲン原子、低級アルキル基、アルコキシ基、シアノ基、カルボキシル基、ヒドロキシメチル基、シアノメチ基、ビニル基、又は基N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>)を示す)を示し、Qは酸性基を示すが、W<sup>2</sup>とQとは一緒になってE又はZ配置を有するビニリデンチアゾリジンジオン又はその等価体である複素環を形成してもよく；

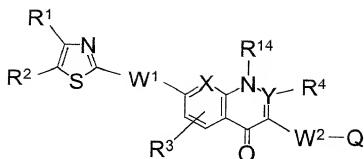
m、n は各々独立に0から2の整数を示し、q は0から3の整数を示す。]で表される化合物、生理的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を有効成分として含む微生物感染症の予防及び／又は治療のための医薬を提供するものである。



別の観点からは、上記の一般式（I）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含み、薬剤耐性を獲得した微生物を脱耐性化させるための医薬；及び上記の一般式（I）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含み、抗微生物薬の作用を増強するための医薬が提供される。これらの発明において、微生物が緑膿菌である医薬は本発明の好ましい態様である。また、上記の一般式（I）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩と抗微生物薬とを含む微生物感染症の予防及び／又は治療のための医薬組成物が本発明により提供される。

さらに別の観点からは、微生物感染症の予防及び／又は治療方法であって、上記の一般式（I）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；抗微生物薬に対して耐性を獲得した微生物を脱耐性化させる方法であって、上記の一般式（I）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の有効量を該微生物に接触させる工程を含む方法；抗微生物薬に対する微生物の耐性獲得を阻害する方法であって、上記の一般式（I）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の有効量を該微生物に接触させる工程を含む方法；微生物の抗微生物薬に対する感受性を増大させる方法であって、上記の一般式（I）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の有効量を該微生物に接触させる工程を含む方法；及び、抗微生物薬の作用を増強する方法であって、上記の一般式（I）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。上記一般式（I）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩は、通常、1又は2種以上の抗微生物薬と同時に、別々に、又は経時的に投与される。また、上記医薬の製造のための上記の一般式（I）で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩の使用が提供される。

上記の発明に加えて、  
一般式（II）：



[式中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $W^1$ ,  $W^2$ , 及び  $Q$  は上記と同義であり、 $R^{14}$  は水素、 $Z_{1-4}$ ,  $Z_{1-4}R^5$ , 又は  $Z_{1-4}OR^5$  を示し;  $X$  及び  $Y$  はそれぞれ独立に  $C-H$  又は窒素を示す]  
で表される化合物、生理的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を有効成分として含む微生物感染症の予防及び/又は治療のための医薬が提供される。

発明を実施するための最良の形態

本明細書において、「アルキル基」とは直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合わせからなるアルキル基を意味する。アルキル部分を有する置換基（例えばフルオロアルキル基）のアルキル部分についても同様である。

一般式 (I) において  $R^1$  はアルキル基であることが好ましく、アルキル基としては炭素数 1 から 8 の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、又は *n*-ペンチル基など）、あるいは炭素数 3 から 8 の環状アルキル基、好ましくは炭素数 3 から 6 の環状アルキル基（例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、又はシクロヘキシル基など）を挙げることができる。環状アルキル基の環上には、例えば他のアルキル基のほか、ハロゲン原子、水酸基などが置換していても良い。また、 $R^1$  がアリール基、ヘテロアリール基、又はヘテロ環基である場合も好ましい。アリール基の場合には 5 員環又は 6 員環であることが好ましい。ヘテロ環基に関しては、環構成原子数が 3 から 8 個、好ましくは 3 から 6 個のヘテロ環基を用いることができ、飽和又は部分飽和のいずれでもよい。ヘテロ環基に結合する置換基と

しては、例えばアルキル基又はハロゲン原子等が好ましい。

$R^2$  は水素又はハロゲン原子であることが好ましい。

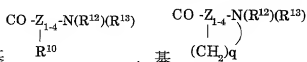
$W^1$  は 2 原子長の結合基であることが好ましく、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{CO}-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{12})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、又は  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  がより好ましい。

$R^3$  としては水素、ハロゲン原子、アミノ基、又は水酸基が好ましい。

$R^4$  は水素、 $-\text{OZ}_{0-4}\text{R}^5$ 、又は  $\cdot \text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$  であることが好ましい。

$R^5$  としては置換基を有することもある 5 若しくは 6 員のアリアル基、5 ないし 7 員の脂肪族環基、4 から 7 員の飽和のヘテロ環基、又は 5 若しくは 6 員の不飽和のヘテロ環基が好ましく、4 から 7 員の飽和のヘテロ環基、5 若しくは 6 員の不飽和の複素環であることがさらに好ましい。

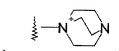
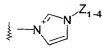
$R^6$  及び  $R^7$  は水素、炭素数が 1 から 4 個のアルキル基、又は炭素数が 1 から 4 個のフルオロアルキル基を示すか、両者が一緒になって飽和又は不飽和の 5 から 7 員環を形成する。該環は 1 又は 2 個のヘテロ原子を環構成原子として含んでもよい。 $R^6$  及び  $R^7$  は以下に示す置換基を 1 ないし 3 個有することができる。置換基：ハロゲン原子、水酸基、基  $\text{OCON}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ 、基  $\text{CON}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ 、基  $\text{N}(\text{R}^{12})\text{CON}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ 、基  $\text{Z}_{1-4}$ 、基  $\text{OZ}_{1-4}$ 、基  $\text{S}(\text{O})_n\text{Z}_{1-4}$ 、基  $\text{CH}_2\text{OH}$ 、基  $(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ 、



カルボキシ基、シアノ基、基

、基

ここで、 $\text{R}^{10}$  はアミノ酸のアルファ炭素上に置換している置換基であるか、炭素数が 1 から 4 個のアルキル基又はフルオロアルキル基を介し、その先に例えば



のような四級塩が置換している基を示す（上記の置換基の定義中、 $\text{R}^{12}$  及び  $\text{R}^{13}$  は水素又は炭素数が 1 から 4 個のアルキル基又はフルオロアルキル基を示し、 $n$  は各々独立に 0 から 2 の整数を示し、 $q$  は 0 から 3 の整数を示す）。

より好ましくは、 $\text{R}^6$  と  $\text{R}^7$  とがピペリジン環などを形成し、かつ環上にフッ素、水酸基、基  $\text{OCON}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ 、基  $\text{CON}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$  のような置換基を有する場合を挙げ

ることができる。 $R^6$ と $R^7$ とが一緒になって形成する環としてはピペラジン環が好ましく、ピペラジン環の4位(ピリドピリミジン環に結合していない方の窒素原子)が炭素数が1から4個のアルキル基又はフルオロアルキル基で置換さ

$$\begin{array}{ccc} \text{CO}-\text{Z}_{1-4}-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13}) & & \text{CO}-\text{Z}_{1-4}-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13}) \\ | & & | \\ \text{R}^{10} & & (\text{CH}_2)_p \end{array}$$
 れている場合、又は      若しくは      のような置換基で置換されている場合を好ましい例として挙げるができる。

$W^2$ は単結合又は $-\text{C}(\text{R}^8)=\text{C}(\text{R}^9)-$ で表される基であることが好ましい。ここで $R^8$ 及び $R^9$ は、それぞれ独立に水素、ハロゲン原子、低級アルキル基、アルコキシ基、シアノ基、カルボキシル基、ヒドロキシメチル基、シアノメチル基、ビニル基、基 $\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ を示し、水素、ハロゲン原子、低級アルキル基であることがより好ましい。

Qは酸性基、好ましくはカルボキシル基、1,2,3,4-テトラゾール-5-イル基、又はその等価体である酸性基を示すが、酸性基の種類は特に限定されず、環状又は非環状の置換基、あるいはそれらの組み合わせのいずれでもよい。例えば、低級アルコキシ基、水酸基、カルボキシル基、N-シアノカルボキサミド基、フッ素原子を1~3個有するメタンスルホニルアミド基、 $-\text{CONH}-$ (5-テトラゾリル)基、置換基を有することもある5-テトラゾリル基、置換基を有することもある1,2,3-トリアゾリル基、置換基を有することもある2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデニル基、置換基を有することもある4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-5-イリデニル基、置換基を有することもある5-オキソ-4-テトラゾリル基、置換基を有することもある3-(5-オキソ)-[1,2,4]オキサジアゾリジニル基、置換基を有することもある2-(3,5-ジオキソ)-[1,2,4]オキサジアゾリジニル基、置換基を有することもある5-(3-オキソ)-[1,2,4]オキサジアゾリジニル基、又は置換基を有することもある3-(5-オキソ)-[1,2,4]イソオキサゾリジニル基などを挙げることができ、より好ましくは、カルボキシル基、置換基を有することもある5-テトラゾリル基、N-シアノカルボキサミド基、フッ素原子を1~3個有するメタンスルホニルアミド

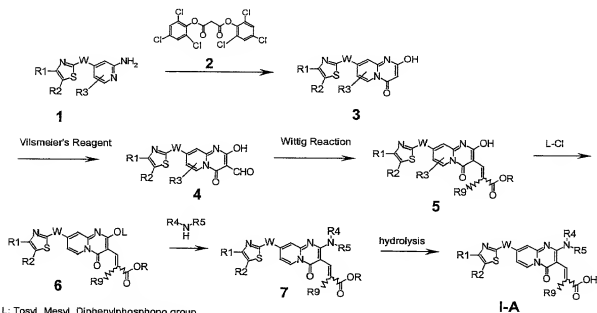
基、 $-\text{CONH}-$ (5-テトラゾリル)基などを挙げることができる。

一般式 (II) で表される化合物において  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{W}^1$ 、 $\text{W}^2$ 、及び  $\text{Q}$  は、それぞれ、上記の一般式 (I) において説明した  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{W}^1$ 、 $\text{W}^2$ 、及び  $\text{Q}$  を好適に用いることができる。

$\text{R}^4$  は、好ましくは炭素数が 1 から 4 個のアルキル基又は炭素数が 1 から 4 個のフルオロアルキル基であることが好ましい。

上記一般式 (I) で表される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

スキーム 1



L: Tosyl, Mesyl, Diphenylphosphono group

スキーム 1 に示した様に、アミノピリジン誘導体 1 とマロン酸、又はマロン酸のエステルをトルエン、キシレン等の溶媒中、加熱することにより、化合物 3 を得ることができる。マロン酸のエステルとしてはハロゲン等の電子吸引基で置換されたフェノールのエステル 2 を用いることができる。また、アルキルエステルを用いることも可能である。化合物 3 をオキシ塩化リチウム若しくはオギザリルクロリドとジメチルホルムアミド (DMF) から調製される Vilsmeier 試薬でホ

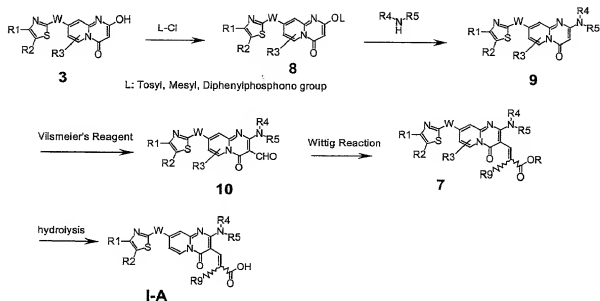
ルミル化するとアルデヒド体 4 が得られる。化合物 4 に対し、Wittig 反応、若しくは Horner-Emons 反応を用いて、アクリル酸誘導体 5 を合成することができる。Wittig 反応の場合、置換基を有することもあるアルキルオキシカルボメチレントリフェニルフォスフォランとアルデヒド体をテトラヒドロフラン、DMF、又は塩化メチレン等の不活性溶媒中で反応させることにより 5 を得ることができる。Horner-Emons 反応の場合、2 位に置換基を有することもあるジアルキルフォスフォノ酢酸エステルとを塩基の共存下、THF、DMF 等の不活性溶媒中反応させることによって合成することができる。化合物 5 の 2 位水酸基をトシル、メシル、又はジフェニルリン酸エステル等に変換した後、アミンで置換することにより 2 位にアミノ基をリンカーとして有する化合物 7 を得ることができる。最後にアクリル酸部分のエステル基を加水分解し、化合物 I-A を得ることができる。エステル基としてはメチル、エチル基等の低級アルキルエステル、tert-ブチルエステル、ベンジルエステル、アリルエステル等を用いることができ、それぞれ、アルカリ性、酸性での加水分解、接触還元、パラジウム等の金属触媒を用いる方法により加水分解することができる。

また、I-A はスキーム 2 に示す方法で合成することもできる。化合物 3 の 2 位水酸基をトシル、メシル、又はジフェニルリン酸エステル等に変換した後、アミンで置換することにより化合物 9 を得ることができる。これをオキシ塩化リン又はオギザリクロリドとジメチルホルムアミドから調製される Vilsmeier 試薬でホルミル化するとアルデヒド体 10 が得られる。化合物 10 に対し、Wittig 反応又は Horner-Emons 反応を用いて、アクリル酸誘導体 7 を合成することができる。Wittig 反応の場合、置換基を有することもあるアルキルオキシカルボメチレントリフェニルフォスフォランとアルデヒド体を THF、DMF、トルエン、又は塩化メチレン等の不活性溶媒中で反応させることにより 7 を得ることができる。Horner-Emons 反応の場合、2 位に置換基を有することもあるジアルキルフォスフォノ酢酸エステルとを塩基の共存下、THF 又は DMF 等の不活性溶媒中反応させることによって合成することができる。

本合成スキームに従い、液層でのマルチプルパラレル合成法により種々の一

級若しくは二級アミンを化合物 6 に作用させ、多様な 2 位置換誘導体を合成することができる。

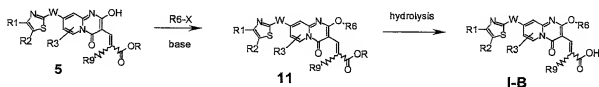
スキーム 2



ピリドピリミジン環の 2 位に酸素をリンカーとして置換基を導入した化合物についてはスキーム 3 に示した方法で合成することができる。

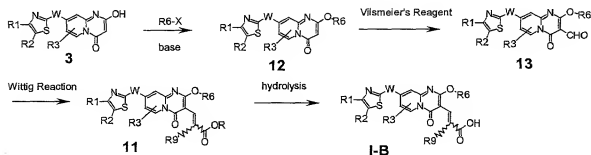
化合物 5 とアルキル化剤を塩基の共存下反応させ、化合物 11 を合成することができる。得られた 11 を上記の窒素をリンカーとする化合物と同様にエステル部分を加水分解することにより、化合物 I-B を得ることができる。

スキーム 3



また、スキーム 4 に示した方法、すなわち化合物 3 をアルキル化剤にてアルキル化した後、ホルミル化、オレフィン化、エステル部の脱保護を用いても化合物 I-B を合成することができる。

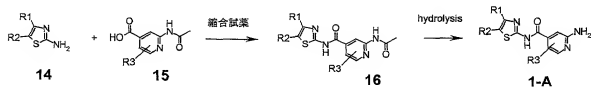
スキーム 4



上記の合成に用いられる化合物 1 は以下の様に合成することができる。

例えば W 部分がアミド結合である化合物 1-A は、公知であるか、又は公知の方法で合成できるアミノチアゾール誘導体とアミノ基が保護された 2-アミノピリジン-4-カルボン酸誘導体とをペプチド結合形成反応に用いられる一般的な方法によって縮合し、アミノ基の保護基を脱保護し、合成することができる。

スキーム 5

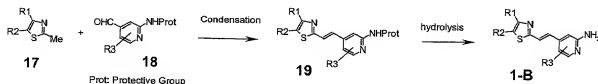


また、W 部分が二重結合の化合物 1-B は、公知であるか、又は公知の方法で合成できる 2-メチルチアゾール誘導体 17 とアミノ基が保護された 2-アミノピリジン-4-カルボアルデヒド誘導体 18 とを Knoevenagel 反応の条件下縮合



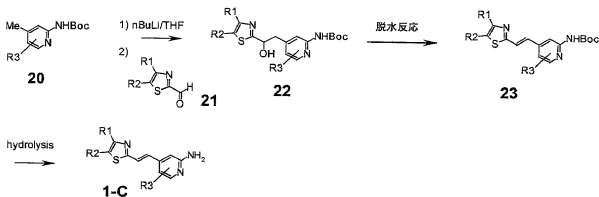
し、アミノ基の保護基を除去することにより、合成することができる。  
Knoevenagel 反応の条件としては無水酢酸中加熱、及びピペリジン、ピペラジン等の塩基の存在下、酢酸等の酸を共存させて反応させることもできる。

スキーム 6



アミノ基が保護された 2-アミノ-4-メチルピリジン誘導体 20 を  $n\text{-BuLi}$  等の強塩基で処理することにより得られるアニオンとアルデヒドとを反応させ、生じた水酸基をトシル化、メシル化等を行った後、又はクロル、ブロム等のハロゲン化体へと導いた後、DBU 等の塩基を用いて脱離反応を行い、二重結合誘導体 23 へと導くことができる。アミノ基の保護基を除去することにより、化合物 1-C を合成することができる。

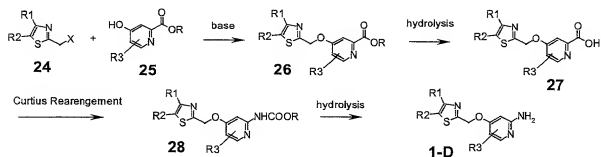
スキーム 7



W 部分がエーテル結合である化合物 1-D は公知か又は公知の方法で合成することができるチアゾールメチルハライド 24 と 4-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸エステル 25 とを塩基の存在下縮合させ、得られる 26 のエステル部

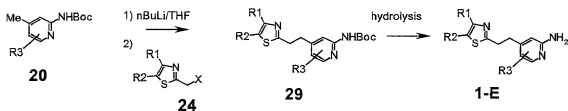
分を加水分解した後、生じたカルボン酸を Curtius 転移等を用いて、アミン誘導体 **28** に変換することにより合成することができる。また、一度カルボン酸をヒドラジンとの縮合体へと変換した後、亜硝酸塩若しくはその誘導体により、酸アジドとし、転移反応、必要な場合アミノ基保護基の脱保護を経てアミノ体 **1-D** へと変換することも可能である。

スキーム 8



W 部分がエチレンの場合、アミノ基が保護された 2-アミノ-4-メチルピリジン誘導体 **20** を n-BuLi 等の強塩基で処理することにより得られるアニオンとチアゾールメチルハライド **24** とを反応させ縮合体を得た後、アミノ基の保護基を除去することにより、化合物 **1-E** を合成することができる。

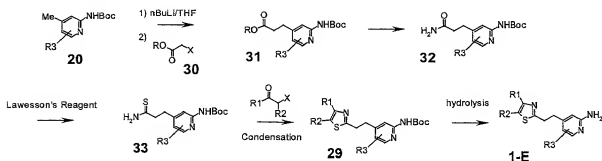
スキーム 9



また、スキーム 10 に示すように、アミノ基が保護された 2-アミノ-4-メ

チルピリジン誘導体 **20** を  $n\text{-BuLi}$  等の強塩基で処理することにより得られるアニオンとハロゲン酢酸エステル誘導体 **30** とを反応させ縮合体を得た後、エステル部分をアミド体に変換し、続いてローソン試薬、五硫化ニリン等を用いてチオアミド体へと変換後、ハロケトン体と縮合し、化合物 **1-E** を合成することもできる。

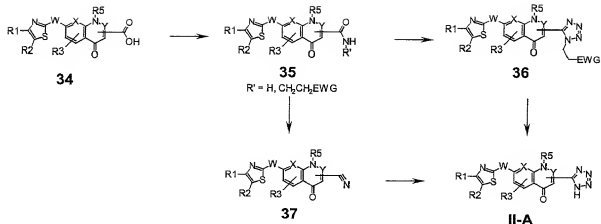
スキーム 10



W 部分が三重結合の場合、W09633181 及び W0961024 に示された合成法を用い、合成することができる。

一般式 (II) で示される化合物は、スキーム 11 に示した方法で合成することができる。

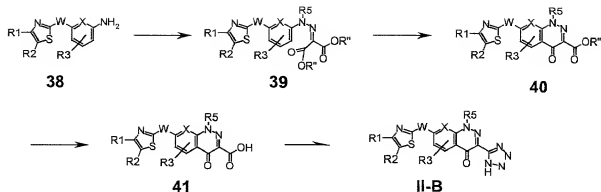
スキーム 11



PCT/JPO0/07565に記載されている*N*-アルキルキノロンカルボン酸誘導体 **34** を混合酸無水物にした後、アンモニア、又はシアノエチルアミン、3-アミノプロパン酸エステル等の電子吸引基 (EWG) を有するエチルアミンと作用させることにより、アミド誘導体 **35** を得ることができる。アルキルアミド誘導体はアセトニトリル溶媒中、アジ化ナトリウム及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物で処理し、テトラゾール環を形成させ化合物 **36** とした後、DBU を塩化メチレン等の不活性溶媒中作用させるか、あるいはナトリウムメトキシドなどの塩基をアルコール中作用させることによってテトラゾール化合物 **II-A** に変換することができる。

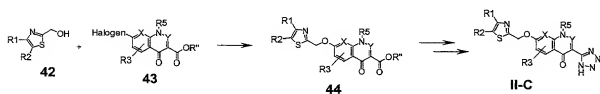
またカルバモイル誘導体 **35** から脱水反応を施し、シアノ誘導体 **37** とし、ジメチルホルムアミド中、アジ化ナトリウム及び塩化アルミニウムで処理することによって同様にテトラゾール化合物 **II-A** を得ることができる。同様にシンノリン-4-オン、ナフチリジン-4-オン骨格を持つカルボン酸 **34** においても同様の処理をすることによってテトラゾール化合物 **II-A** を製造することができる。

スキーム 12



スキーム 12 に示したように、シンノリン-4-オン骨格を有する誘導体の場合、公知であるか、又は公知化合物から容易に誘導できる化合物 38 のアミノ基を亜硝酸ナトリウムで処理してジアゾ化合物とし、これをマロン酸エステルと反応させることにより化合物 39 ( $R^5 = H$ ) を得ることができる。得られた化合物 39 ( $R^5 = H$ ) の窒素原子を水素化ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基を用いて DMF、THF 等の溶媒中アルキルハライド等の求電子剤を作用させた後、Dowtherm A、PPA 等の溶媒中で加熱し、これを通常の加水分解の条件で処理することにより、カルボン酸 41 を得ることができる。得られたカルボン酸 41 は上記(スキーム 11)と同様の処理をすることによってテトラゾール化合物 II-B を製造することができる。

スキーム 13

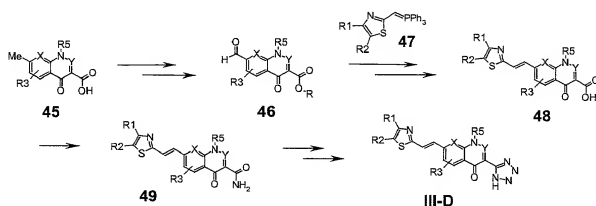


スキーム 13 に示したように W 部分が  $-CH_2O-$  である場合は、化合物 42 を DMF 又は THF 中で水素化ナトリウム等の強塩基で処理することによりアルコキシドとした後、公知であるか、又は公知の方法で合成することができる化合

物 43（特開昭 57-144264 若しくは特開昭 60-197686）を作用し、化合物 44 を得ることができる。ついで加水分解してカルボン酸へと変換した後、上記（スキーム 11）と同様の処理をすることによってテトラゾール化合物 II-C を製造することができる。

なお、上記シンノリン-4-オン誘導体製造において出発原料を 3-クロロ-4-フルオロアニリンを用いた場合と 3, 4-ジフルオロアニリンを用いた場合とでは、公知化合物 43 の製造過程での Dowtherm A, PPA 等の溶媒中で行なう熱による閉環反応及びスキーム 13 に示したアルコキシドの置換反応の選択性に関して 3, 4-ジフルオロアニリンの方が格段に良い収率でシンノリン-4-オン-3-カルボン酸を製造することができる。

スキーム 14



スキーム 14 に示したように W がオレフィンである化合物の場合、公知であるか、公知の方法で合成できる化合物 45 をエステル化し、二酸化セレン等の酸化剤を作用させ、得られたアルデヒド誘導体 46 を化合物 47 とウィットチッヒ反応に付し、さらにアンモニアを付加させることにより、カルバモイル化合物 49 を得ることができる。得られたカルバモイル誘導体 49 はスキーム 11 と同様の方法を用いてテトラゾール化合物 II-D へと変換できる。

上記製造法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、中和、濾過、抽出、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグ

ラフィーなどの手段を用いて単離・精製することができる。また、製造中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。なお、一般式 (I) 又は (II) で表される化合物の塩を取得したい場合には、一般式 (I) 又は (II) で表される化合物が塩の形態で得られる場合にはそのまま精製すればよく、遊離形態で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解若しくは懸濁させ、酸又は塩基を加える方法により塩を形成させればよい。また、塩の形態で得られた一般式 (I) 又は (II) で表される化合物を遊離形態の化合物に変換した後、適宜の塩の形態に変換することも可能である。

いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、一般式 (I) 又は (II) で表される化合物は、微生物の薬剤排出ポンプを阻害する作用を有している。より具体的には、一般式 (I) 又は (II) で表される化合物は、抗微生物薬に対して耐性を獲得した微生物に作用して薬剤排出ポンプを阻害し、該微生物を脱耐性化させることができる。また、一般式 (I) 又は (II) で表される化合物は、微生物に作用して薬剤排出ポンプを阻害することにより、該微生物の抗微生物薬に対する耐性化を阻害することができる。従って、一般式 (I) 又は (II) で表される化合物を有効成分として含む本発明の医薬は、通常は抗微生物薬と組み合わせて投与することにより、微生物感染症の予防及び／又は治療に有用である。本発明の医薬は、特に、1 又は 2 種以上の抗微生物薬に対して耐性を獲得した微生物による感染症の予防及び／又は治療のための医薬として極めて有用である。

本発明の医薬の使用法は特に限定されないが、1 又は 2 種以上の抗微生物薬を投与しつつ、その抗微生物薬の作用を増強するために本発明の医薬を同時に、別々に、又は経時的に投与する方法、あるいは 1 又は 2 種以上の抗微生物薬と本発明の医薬とを含む医薬組成物（いわゆる合剤）を製造して投与する方法などを例示することができる。

本発明の医薬の適用対象となる微生物感染症の種類は特に限定されないが、微生物としては細菌が好適な対象であり、本発明の医薬は、例えば、グラム陽性菌又はグラム陰性細菌、あるいは好気性又は嫌気性細菌などによる種々の微

生物感染症に適用することができる。本発明の医薬は、抗微生物薬に対して耐性を獲得した緑膿菌、あるいは抗微生物薬に対して感受性の低い緑膿菌による感染症に対して特に好適に適用できる。本発明の医薬は、ヒトを含む哺乳類動物の微生物感染症に適用可能である。

抗微生物薬としては多様な構造の医薬が知られており、多数の医薬が臨床に供されている。本発明の医薬とともに投与可能な抗微生物薬の種類は特に限定されないが、例えば、ペニシリン（ペナム）系抗生物質、セファロスポリン（セフェム）系抗生物質、オキサセフェム系抗生物質、ベネム系抗生物質、カルバペネム系抗生物質、モノバクタム系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質、マクロライド系抗生物質、クロラムフェニコール系抗生物質、テトラサイクリン系抗生物質、グリコペプチド系抗生物質、ホスホマイシン系抗生物質、リンコマイシン系抗生物質、サルファ剤、パラアミノサリチル酸製剤、イソニコチン酸ヒドラジド製剤、キノロン系合成抗菌剤などを挙げることができる。もっとも、抗微生物薬はこれらに限定されることはない。1又は2種以上の抗微生物薬と本発明の医薬とを含む医薬組成物を製造する場合にも、上記に例示した抗微生物薬を用いることができる。

本発明の医薬の有効成分としては、化合物（I）又は（II）及び薬理学的に許容されるその塩、及びそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を用いることができる。これらの物質の2以上を適宜組み合わせてもよい。これらの群から選ばれる物質自体を本発明の医薬として投与してもよいが、通常は、有効成分である上記物質と製剤学的に許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で投与することが望ましい。このような医薬組成物には、他の医薬の有効成分、例えば、上記の抗微生物薬やβラクタマーゼ阻害薬などを適宜配合することが可能である。

生体内に適用するための医薬組成物は、有効成分である上記物質を製剤学的に許容される製剤用添加物の1種又は2種以上と混合し、製剤学の分野において汎用の製剤方法に従って容易に製造することができる。本発明の医薬の投与経路は特に限定されないが、感染症の予防及び／又は治療に際して最も効果的



な経路を適宜選択することが望ましい。経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、カプセル剤、散剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、乳剤、シロップ剤、溶液剤、懸濁剤などを挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、吸入剤、噴霧剤、直腸内投与剤、注射剤、点滴剤、軟膏、クリーム剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、テープ剤、貼付剤などを挙げることができるが、本発明の医薬の形態はこれらに限定されることはない。

経口投与に適する医薬組成物のうち、例えば乳剤及びシロップ剤などの液体製剤は、水；蔗糖、ソルビット、果糖等の糖類；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類；ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類；p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤；ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類などの製剤用添加物を用いて製造することができる。カプセル剤、錠剤、散剤、及び顆粒剤などの固形製剤は、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニット等の賦形剤；澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤；ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤；脂肪酸エステル等の界面活性剤；グリセリン等の可塑剤等を用いて製造することができる。

非経口投与に適する医薬組成物のうち、注射剤、点滴剤、点眼剤などの形態の液体製剤は、好ましくは滅菌された等張の液体製剤として調製することができる。例えば、注射剤は、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体を用いて調製することができる。直腸内投与剤は、例えばカカオ脂、水素化脂肪又は水素化カルボン酸等の担体を用いて、通常は座剤の形態として調製することができる。また、噴霧剤の調製には、有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させて吸収を容易にする非刺激性の担体を用いることができる。このような担体として、例えば、乳糖、グリセリン等を挙げることができ、製剤の形態としてはエアロゾルやドライパウダー等の形態を選択することが可能である。もっとも、本発明の医薬の製造に用いられる製剤用添加物は上記のものに限定されることはなく、当業者に利用可能な

ものであればいかなるものを用いてもよい。

本発明の医薬の投与量及び投与回数は特に限定されず、微生物感染症の種類や重篤度、基礎疾患の有無、患者の年齢、体重などの条件などに応じて、適宜の投与量を選択することが可能である。

00842234-042601

## 実施例

以下、本発明を実施例よりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

実施例 1 : (E)-3-[8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(3-ヒドロキシピペリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル]-2-プロパノイックアシッド

(A) メチル 3-{2-[*tert*-ブトキシカルボニル]アミノ}-4-ピリジル}プロパノエイト

*tert*-ブチル N-(4-メチル-2-ピリジル)カルバメート 5 g (24.0 mmol) をテトラヒドロフラン 120 ml に溶解し、-78℃に冷却した後、*n*-ブチルリチウム 40 ml (60 mmol) を滴下した。その後、昇温し反応液を室温にて攪拌した。1時間攪拌後、再び反応液を-78℃に冷却し、これにテトラヒドロフラン 10 ml に溶解したメチルプロモアセテート 3.4 ml を滴下した。30分攪拌後、飽和食塩水にて反応を終了し、酢酸エチルにより抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:酢酸エチル=3:1→5:1)にて精製し、黄白色の結晶である表題化合物を 3.95 g (59%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 2.67 (2H, t,  $J=7.81\text{ Hz}$ ), 2.95 (2H, t,  $J=7.81\text{ Hz}$ ), 3.68 (3H, s), 6.82 (1H, dd,  $J=1.22, 5.13\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J=5.13\text{ Hz}$ ) .

(B) 3-{2-[*tert*-ブトキシカルボニル]アミノ}-4-ピリジル}プロパノイックアシッド

メタノール 200 ml に溶解したメチル 3-{2-[*tert*-ブトキシカルボニル]アミノ}-4-ピリジル}プロパノエイト 30.65 g (0.11 mol) に1規定の水酸化ナトリウム水溶液 164 ml を加え、室温にて21時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をジエチルエーテルにて洗浄した後、得られた水層に濃硫酸を溶液の pH が 1 になるまで加えた。これを酢酸エチルにて洗浄し、得られた水層にさらに水酸化ナトリウムを加え中和した。これをクロロホルム:メタノール=10:1で抽出し、得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮し、精製することなく黄色の結晶である表題化合物を 11.16 g (38%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.54 (9H, s), 2.67 (2H, t,  $J=7.59\text{Hz}$ ), 2.95 (2H, t,  $J=7.59\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=5.14\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=5.14\text{Hz}$ ).

$\text{EI/MS}$ ;  $m/z$ : 267 ( $\text{M}^++1$ ).

(C) *tert*-ブチル *N*-[4-(3-アミノ-3-オキシプロピル)-2-ピリジル]カルバメート

テトラヒドロフラン200mlに溶解した3-{2-[(*tert*-ブチシカルボニル)アミノ]-4-ピリジル}プロパノイックアシッド11.16g (41.92mmol)にトリエチルアミン9ml (62.89mmol)を加え、氷冷した後にクロロギ酸エチル6ml (62.89mmol)を滴下した。10分間攪拌後、テトラヒドロフラン50mlに溶解したアンモニア水50mlを0℃にて加えた。20分間氷冷下攪拌した後に、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を水で洗浄、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮を行い、精製することなく茶色の結晶である表題化合物を11.794g (100%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 2.57 (2H, t,  $J=8.05\text{Hz}$ ), 2.97 (2H, t,  $J=8.05\text{Hz}$ ), 5.40 (2H, br), 6.84 (1H, dd,  $J=1.46, 5.13\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J=5.13\text{Hz}$ ).

$\text{EI/MS}$ ;  $m/z$ : 266 ( $\text{M}^++1$ ).

(D) *tert*-ブチル *N*-[4-(3-アミノ-3-チオキシプロピル)-2-ピリジル]カルバメート

アルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン100mlに溶解した*tert*-ブチル*N*-[4-(3-アミノ-3-オキシプロピル)-2-ピリジル]カルバメート11.79g (44.44mmol)にローソン試薬9g (22.22mmol)を加え、70~80℃で30分間攪拌した。反応液を室温に戻した後に溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、淡黄色の結晶である表題化合物を9.544g (76%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 2.89 (2H, t,  $J=8.30\text{Hz}$ ), 3.09 (2H, t,  $J=8.30\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=5.13\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=5.13\text{Hz}$ ).

09842234-042601  
EI/MS;  $m/z$ : 282 ( $M^+ + 1$ ).

(E) 2-ブromo-1-シクロブチル-1-エタノール

メタノール 5 ml に溶解した 1-シクロブチル-1-エタノール 500 mg (5.1 mmol) に臭素 0.3 ml (5.6 mmol) を加え、1 時間室温にて攪拌した。得られた黄土色の反応溶液に水 3 ml を氷冷下に加え、続いて炭酸カリウム 350 mg を徐々に加えた。これをジクロロメタンにて抽出、得られた有機層を飽和重曹水にて中和し、飽和食塩水にて有機層を洗浄した。得られた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮し、精製することなく表題化合物を 867 mg (96%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.88 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.20~2.37 (4H, m), 3.60 (1H, qu,  $J=8.53\text{ Hz}$ ), 3.88 (2H, s).

(F) 8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ハイドロキシ-4H-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-4-オン

エタノールに溶解した *tert*-ブチル *N*-[4-(3-アミノ-3-チオキソプロピル)-2-ピリジル]カルバメート 1.38 g (4.9 mmol) に 2-ブromo-1-シクロブチル-1-エタノール 867 mg (4.9 mmol) を加え、100°C にて 1 時間還流した。得られた反応溶液を室温にまで冷ました後に飽和重曹水にて中和し、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮を行った。

得られた油状の化合物にジクロロメタン 50 ml を加え氷冷下、トリフルオロ酢酸 50 ml をゆっくり滴下した。滴下後、反応溶液を室温にまで昇温し、1 時間攪拌した。得られた溶液を飽和重曹水にて中和、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、得られた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮した。

茶色の油状の残渣 1.37 g にキシレン 7 ml、トリクロロフェニルマロネート 2.7 g (5.83 mmol) を加え、140°C にて 1 時間加熱還流し、溶媒を減圧留去した。得られた油状の化合物をシリカゲルクロマトグラフィー

(酢酸エチル→クロロホルム: メタノール=30:1→10:1→5:1) にて精製し、淡黄色の結晶である表題化合物を 657 mg (3 行程 41%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.91 (1H, m), 2.01 (1H, qu,  $J=8.79\text{ Hz}$ ), 2.22 (2H, dqu,  $J=2.44, 8.79\text{ Hz}$ ), 2.34 (2H, tq,  $J=2.44, 8.79\text{ Hz}$ ), 3.39 (4H, d,  $J=6.84, 20.75\text{ Hz}$ ), 3.63 (1H, qu,  $J=8.79$

Hz), 5.33 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=1.71, 7.08 Hz), 7.40 (1H, s), 9.02 (1H, d, J=7.08 Hz).

(G) 8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(3-ハイドロキシピペリジノ)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン

テトラヒドロフラン4mlおよびジメチルホルムアミド1mlに溶解した8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ハイドロキシ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン120mg (0.366mmol)に室温下、4-ジメチルアミノピリジン60mg (0.475mmol)、パラトルエンスルホンクロライド77mg (0.402mmol)を加え、30分攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣を水で洗浄、クロロホルムにて抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮した。

得られた油状の化合物にジメチルホルムアミド3ml、3-ハイドロキシピペリジン45mg (0.44mmol)を加え、60℃にて40時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、油状の表題化合物を103mg (2行程68%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.62~2.09 (4H, m), 2.23 (2H, dq, J=2.20, 9.03 Hz), 2.35 (2H, m), 3.15 (2H, t, J=7.32 Hz), 3.35 (2H, t, J=7.32 Hz), 3.37 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.63 (1H, qu, J=9.03 Hz), 3.68 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.99 (1H, dd, J=2.93, 13.18 Hz), 5.64 (1H, s), 6.71 (1H, dd, J=1.71, 7.32 Hz), 6.76 (1H, s), 7.10 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=7.32 Hz).

EI/MS; m/z: 411 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(H) 2-(3-{[1-(tert-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシ}ピペリジノ)-8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン

ジクロロメタン3mlに溶解した8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(3-ハイドロキシピペリジノ)-4

H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン 103 mg (0.251 mmol) にイミダゾール 51 mg (0.753 mmol)、*tert*-ブチルジメチルシリルクロライド 57 mg (0.376 mmol) を氷冷下に加え、1 時間攪拌した。その後反応が進行しないため室温に昇温し、反応が終了するまでイミダゾールおよび、*tert*-ブチルジメチルシリルクロライドを追加した。反応溶液をクロロホルムにて希釈し、水で洗浄、硫酸マグネシウムにより乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム：メタノール＝20：1）にて精製し、橙色の油状の物質である表題化合物を 128 mg (97%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87 (9H, s), 0.92 (6H, s), 1.53 (2H, m), 1.80~2.09 (4H, m), 2.23 (2H, m), 2.34 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.14 (2H, t,  $J=8.04\text{ Hz}$ ), 3.35 (2H, t,  $J=8.04\text{ Hz}$ ), 3.64 (2H, m), 4.00 (1H, brd), 4.20 (1H, brd), 5.59 (1H, s), 6.69 (1H, dd,  $J=1.95, 7.31\text{ Hz}$ ), 6.75 (1H, s), 7.06 (1H, s), 8.76 (1H, d,  $J=7.31\text{ Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 525 ( $M^+ + 1$ ).

(I) 1- {8- [2- (4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -3-ホルミル-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-イル} -3-ピペリジルホルメート

氷冷下、ジメチルホルムアミド 2 ml にオキシ塩化リン 34  $\mu\text{l}$  (0.366 mmol) を加えた後、ジメチルホルムアミドに溶解した 2- {3- { [1- (*tert*-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル] オキシ} ピペリジン} -8- [2- (4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン 128 mg (0.244 mmol) を反応溶液に氷冷下滴下した。その後、室温まで昇温した。2 時間後オキシ塩化リン 34  $\mu\text{l}$  を室温下追加し、20 分間室温にて攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に飽和重曹水を加え中和、酢酸エチル、クロロホルムにて抽出した。集めた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム：メタノール＝20：1）にて精製し、黄色の油状物質である表題化合物を 69 mg (61%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25~2.09 (6H, m), 2.22 (2H, dqu,  $J=2.45, 9.06\text{ Hz}$ ), 2.34 (2H, m), 3.1

8 (2H, t,  $J=7.83\text{ Hz}$ ), 3.36 (2H, t,  $J=7.83\text{ Hz}$ ), 3.65 (3H, m), 3.82 (1H, dd,  $J=6.37, 13.47\text{ Hz}$ ), 3.91 (1H, dd,  $J=3.18, 13.47\text{ Hz}$ ), 5.07 (1H, m), 6.77 (1H, dd,  $J=1.71, 7.34\text{ Hz}$ ), 6.77 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.72 (1H, d,  $J=7.34\text{ Hz}$ ), 10.08 (1H, s).  
 EI/MS;  $m/z$ : 467 ( $M^++1$ ).

(J) *tert*-ブチル (E)-3-[8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-(3-ホルミルオキシピペリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル]-2-プロベノエト

テトラハイドロフラン3mlに溶解した1-(8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-3-ホルミル-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-イル)-3-ピペリジルホルメート69mg (0.148mmol) に (*tert*-ブトキシカルボニルメチレン) トリフェニルホスホラン84mg (0.222mmol) を加え、100℃にて還流した。7時間後、ホスホランを90mg 追加し、更に11時間還流した。その後、90mgのホスホランを追加し、5時間後さらに89mgのホスホランを加えた。10時間還流した後、90mgのホスホランを加え、5時間還流した。反応溶液を室温に戻し、溶媒を減圧留去、薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=30:1)により精製し、黄色結晶である表題化合物をトリフェニルホスフィンオキサイドの混合物質として94mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51 (9H, s), 1.89-2.04 (6H, m), 2.22 (2H, m), 2.34 (2H, m), 3.19 (2H, t,  $J=7.81\text{ Hz}$ ), 3.36 (2H, t,  $J=7.81\text{ Hz}$ ), 3.53-3.68 (4H, m), 3.79 (1H, dd,  $J=3.42, 13.67\text{ Hz}$ ), 5.13 (1H, m), 6.76 (1H, s), 6.84 (1H, dd,  $J=1.95, 7.32\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=15.63\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, s), 7.65 (1H, d,  $J=15.63\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, s), 8.85 (1H, d,  $J=7.32\text{ Hz}$ ).

(K) *tert*-ブチル (E)-3-[8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-(3-ヒドロキシピペリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル]-2-プロ



ペノエート

4 ml のメタノールに溶解した *tert*-ブチル (E)-3-[8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(3-ホルミルオキシペリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル]-2-プロペノエート 95 mg (0.168 mmol) にソジウムメトキシaid 4 mg (0.074 mmol) を氷冷下に加え、45 分間氷冷下撹拌した。その後、4 mg のソジウムメトキシaid を追加し、5 分後さらに 10 mg のソジウムメトキシaid を追加した。15 分撹拌した後に飽和食塩水にて反応を終了し、クロロホルムを加えて抽出、硫酸マグネシウムにより乾燥、減圧濃縮、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) により精製し、黄色結晶である表題化合物をトリフェニルホスフィンオキシaid の混合物質として 76 mg (84%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.51 (9H, s), 1.82-2.08 (6H, m), 2.17-2.25 (2H, m), 2.32-2.36 (2H, m), 3.19 (2H, t, J=7.32 Hz), 3.36 (2H, t, J=7.32 Hz), 3.53-3.65 (4H, m), 3.92 (1H, d, J=13.92 Hz), 4.01 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.86 (1H, dd, J=1.95, 7.32 Hz), 7.03 (1H, d, J=15.63 Hz), 7.19 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=15.63 Hz), 8.85 (1H, d, J=7.32 Hz).

EI/MS; m/z: 537 (M<sup>+</sup>+1).

(L) (E)-3-[8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(3-ヒドロキシペリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル]-2-プロペノイック アシッド

*tert*-ブチル (E)-3-[8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(3-ヒドロキシペリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル]-2-プロペノエート 76 mg (0.142 mmol) に、ぎ酸 3 ml を加え、室温にて 2 時間 30 分撹拌した。ぎ酸を減圧留去した後に残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=15:1) により精製し、黄色の結晶である表題化合物を 39 mg (3行程 55%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (1H, m), 1.52 (1H, m), 1.83-2.08 (4H, m), 2.21 (2H, dq, J=2.44, 8.30 Hz), 2.36 (2H, tq, J=2.93, 8.30 Hz), 3.

1.9 (2H, t,  $J=7.32\text{ Hz}$ ), 3.36 (2H, t,  $J=7.32\text{ Hz}$ ), 3.63 (4H, m), 3.88 (1H, d,  $J=13.43\text{ Hz}$ ), 4.02 (1H, brd), 6.76 (1H, s), 6.86 (1H, dd,  $J=2.71, 7.32\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=15.63\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, s), 7.65 (1H, d,  $J=15.63\text{ Hz}$ ), 8.84 (1H, d,  $J=7.32\text{ Hz}$ ).  
 EI/MS;  $m/z$ : 481 ( $M^++1$ ).

実施例2: (E)-3-{8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロベノイックアシッド

(A) 8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルホリノ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン  
 テトラヒドロフラン14ml、ジメチルホルムアミド6mlに溶解した8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ハイドロキシ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン302mg (0.925mmol)に、4-ジメチルアミノピリジン150mg (1.20mmol)、パラトルエンスルホンクロライド194mg (1.02mmol)を加え、室温にて20分間攪拌した。

溶媒を減圧留去した後にクロロホルムにて希釈、水で洗浄し、得られた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮した。

残渣をジメチルホルムアミド2mlに溶解し、モルホリン1ml (11.5mmol)を加え、70℃にて3時間攪拌した。反応溶液を室温に戻した後に溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:クロロホルム:メタノール=20:1)にて精製し、淡黄色の結晶である表題化合物をジメチルホルムアミドを含んだ物質で351mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.92 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.23 (2H, m), 2.35 (2H, m), 3.16 (2H, t,  $J=8.32\text{ Hz}$ ), 3.35 (2H, t,  $J=8.32\text{ Hz}$ ), 3.66 (4H, t,  $J=5.38\text{ Hz}$ ), 3.70 (1H, m), 3.78 (4H, t,  $J=5.38\text{ Hz}$ ), 5.57 (1H, s), 6.74 (1H, dd,  $J=2.94, 7.09\text{ Hz}$ ), 6.76 (1H, s), 7.13 (1H, s), 8.78 (1H, d,  $J=7.09\text{ Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 397 ( $M^++1$ ).

(B) 8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]

ル] - 2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボアルデヒド

8- [2- (4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 2-モルホリノ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン 346 mg (0. 8726 mmol) を用い実施例 1: (I) 同様に反応を行い、黄色の固体である表題化合物を 305 mg (82%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 92-2. 96 (6H, m), 3. 19 (2H, t,  $J=7. 34\text{ Hz}$ ), 3. 36 (2H, t,  $J=7. 34\text{ Hz}$ ), 3. 68 (1H, m), 3. 73 (4H, t,  $J=5. 14\text{ Hz}$ ), 3. 82 (4H, t,  $J=5. 14\text{ Hz}$ ), 6. 77 (1H, s), 6. 78 (1H, dd,  $J=1. 96, 7. 34\text{ Hz}$ ), 7. 08 (1H, s), 8. 74 (1H, d,  $J=7. 34\text{ Hz}$ ), 10. 01 (1H, s).

EI/MS;  $m/z$ : 425 ( $M^++1$ ).

(C) *tert*-ブチル (E)-3- {8- [2- (4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} - 2-プロペノエート

8- [2- (4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボアルデヒド 100 mg (0. 2356 mmol) を用い、実施例 1:

(J) と同様にして反応を行い、黄色の油状物質である表題化合物をトリフェニルホスフィンオキシドの混合物質として 127 mg (100%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2. 02 (1H, m), 2. 20 (1H, m), 2. 23 (2H, m), 2. 34 (2H, m), 3. 20 (2H, t,  $J=7. 08\text{ Hz}$ ), 3. 37 (2H, t,  $J=7. 08\text{ Hz}$ ), 3. 60 (4H, t,  $J=4. 39\text{ Hz}$ ), 3. 63 (1H, m), 3. 83 (4H, t,  $J=4. 39\text{ Hz}$ ), 6. 76 (1H, s), 6. 85 (1H, dd,  $J=1. 71, 7. 32\text{ Hz}$ ), 7. 05 (1H, d,  $J=15. 63\text{ Hz}$ ), 7. 21 (1H, s), 7. 64 (1H, d,  $J=15. 63\text{ Hz}$ ), 8. 86 (1H, d,  $J=7. 32\text{ Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 523 ( $M^++1$ ).

(D) (E)-3- {8- [2- (4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} - 2-プロペノイック アシッド

*tert*-ブチル (E)-3- {8- [2- (4-シクロブチル-1, 3-

ーチアゾール-2-イル) エチル] -2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノエート 127 mg (0.2430 mmol) を用い、実施例 1 : (L) と同様の方法にて反応を行い、黄色の結晶である表題化合物を 82.7 mg (73%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.92 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.22 (2H, m), 2.34 (2H, m), 3.19 (2H, t,  $J=8.06\text{ Hz}$ ), 3.37 (2H, t,  $J=8.06\text{ Hz}$ ), 3.61 (4H, s), 3.64 (1H, m), 3.81 (4H, s), 6.76 (1H, s), 6.86 (1H, dd,  $J=1.47, 7.32\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=15.63\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, s), 7.64 (1H, d,  $J=15.63\text{ Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=7.32\text{ Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$  : 467 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2962, 2850, 1680, 1647, 1516, 1444.

実施例 3 : (E) -3- {8- [2- (4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} -2-メチル-2-プロペノイック アシッド

(A) エチル (E) -3- {8- [2- (4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} -2-メチル-2-プロペノエート

トルエン 2 ml に溶解した 8- [2- (4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボアルデヒド 100 mg (0.236 mmol) に (カルベトキシエチリデン) トリフェニルホスホラン 102 mg (0.283 mmol) を加え、130°C にて加熱還流した。その後、反応が終了するまで試薬を加えていき、最終的に 7 当量の試薬を加えた。4 日間攪拌した後に、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 40 : 1) にて精製し、黄色の結晶をトリフェニルホスフィンオキサイドを混合物質として 443 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.33 (3H, t,  $J=7.08\text{ Hz}$ ), 1.88 (3H, s), 1.90 (1H, m), 2.05 (1H, m), 2.23 (2H, m), 2.35 (2H, m), 3.20 (2H, t,  $J=7.81\text{ Hz}$ ), 3.37 (2H, t,  $J=7.81\text{ Hz}$ ), 3.57 (4H, t,  $J=4.88\text{ Hz}$ ), 3.64 (1H, m), 3.73 (4H, t,  $J=4.88$

Hz), 4.25 (2H, q,  $J=7.08$  Hz), 6.77 (1H, s), 6.82 (1H, d,  $J=7.33$  Hz), 7.21 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.84 (1H, d,  $J=7.33$  Hz).

(B) (E)-3-{8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-メチル-2-プロペノイック アシッド  
メタノール5mlに溶解したエチル (E)-3-{8-[2-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-メチル-2-プロペノエート120mg (0.236mmol)に冰冷下、1規定の水酸化ナトリウム水溶液2mlを滴下した。10分攪拌後、反応が進行しないため、反応溶液を室温にまで昇温した。45分攪拌後、2mlの1規定水酸化ナトリウム水溶液を追加、1時間後にもさらに2ml追加した。溶媒を減圧留去し、得られた表題化合物のナトリウム塩を1, 4-ジオキサンに溶解し、4規定塩酸6mlを加えて攪拌した。その後減圧濃縮、残渣を飽和重曹水にて中和し、クロロホルム、メタノールにて抽出、硫酸マグネシウム乾燥、減圧濃縮を行い、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1)にて精製し、黄色の結晶である表題化合物を75mg (66%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.84 (3H, s), 1.91 (1H, m), 2.02 (1H, hex,  $J=9.06$  Hz), 2.22 (2H, dqu,  $J=2.21, 9.06$  Hz), 2.34 (2H, q,  $J=8.57$  Hz), 3.16 (2H, t,  $J=8.08$  Hz), 3.36 (2H, t,  $J=8.08$  Hz), 3.56 (4H, s), 3.64 (1H, qu,  $J=8.57$  Hz), 3.70 (4H, s), 6.76 (1H, s), 6.80 (1H, dd,  $J=1.22, 7.10$  Hz), 7.16 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.83 (1H, d,  $J=7.10$  Hz).

EI/MS;  $m/z$ : 481 ( $M^+ + 1$ ).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2958, 2919, 2850, 1666, 1641, 1440, 1251, 1115.

実施例4: (E)-3-{8-[2-(4-エチル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(A) 4-[2-(4-エチル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ピリジナミン

エタノール 20 ml に溶解した *tert*-ブチル *N*-[4-(3-アミノ-3-チオキソプロピル)-2-ビリジル] カルバメート 590 mg (2.10 mmol) に 1-ブロモ-2-ブタノン 0.23 ml (2.10 mmol) を加え、100℃にて加熱還流した。1時間攪拌後、反応溶液を室温に戻し、溶媒を減圧留去、クロロホルムにて残渣を希釈した後に飽和重曹水にて洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧濃縮した。

得られた残渣にジクロロメタン 20 ml を加え、氷冷下、トリフルオロ酢酸 20 ml を滴下した。その後反応溶液を室温に昇温し、15時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去した後、飽和重曹水にて中和、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄した。集めた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣は精製することなく橙色の油状物質である表題化合物を 477 mg (98%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (3H, t, J=7.59 Hz), 2.78 (2H, dq, J=0.98, 7.59 Hz), 2.98 (2H, t, J=8.33 Hz), 3.25 (2H, t, J=8.33 Hz), 6.37 (1H, s), 6.52 (1H, dd, J=1.23, 5.39 Hz), 6.72 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=5.39 Hz)

(B) 8-[2-(4-エチル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ヒドロキシ-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-4-オン

キシレン 10 ml に溶解した 4-[2-(4-エチル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ビリジナミン 480 mg (2.044 mmol) にトリクロロフェニルマロネートを 1 g (2.160 mmol) 加え、140℃にて加熱還流した。3時間攪拌後、反応溶液を室温に戻し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=80:1→50:1→5:1) にて精製し、橙色の結晶 135 mg (22%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28 (3H, t, J=7.57 Hz), 2.78 (2H, q, J=7.57 Hz), 3.36 (4H, dd, J=6.35, 17.82 Hz), 5.33 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=7.08 Hz), 7.39 (1H, s), 9.02 (1H, d, J=7.08 Hz)

EI/MS; m/z: 302 (M<sup>+</sup>+1).

(C) 8-[2-(4-エチル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルホリノ-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-4-オン

8- [2- (4-エチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-ヒドロキシ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン 135mg (0.4480mmol) を原料として実施例2: (A) と同様に反応を行い、淡黄色の結晶である表題化合物を120mg (72%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=7.57\text{Hz}$ ), 2.78 (2H, dq,  $J=0.977, 7.57\text{Hz}$ ), 3.16 (2H, t,  $J=8.06\text{Hz}$ ), 3.34 (2H, t,  $J=8.06\text{Hz}$ ), 3.64 (4H, t,  $J=5.13\text{Hz}$ ), 3.77 (4H, t,  $J=5.13\text{Hz}$ ), 5.57 (1H, s), 6.74 (1H, d,  $J=0.977\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, dd,  $J=1.953, 7.08\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=1.953\text{Hz}$ ), 8.79 (1H, d,  $J=7.08\text{Hz}$ )  
EI/MS;  $m/z$ : 371 ( $M^++1$ ).

(D) 8- [2- (4-エチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボアルデヒド

8- [2- (4-エチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-モルホリノ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン 120mg (0.324mmol) を実施例1: (I) と同様の方法で反応を行い、表題化合物を116mg (90%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=7.57\text{Hz}$ ), 2.78 (2H, q,  $J=7.57\text{Hz}$ ), 3.19 (2H, t,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 3.35 (2H, t,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 3.73 (4H, t,  $J=4.15\text{Hz}$ ), 3.82 (4H, t,  $J=4.15\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, s), 6.78 (1H, dd,  $J=1.71, 7.32\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=1.71\text{Hz}$ ), 8.74 (1H, d,  $J=7.32\text{Hz}$ ), 10.11 (1H, s)  
EI/MS;  $m/z$ : 399 ( $M^++1$ ).

(E) *tert*-ブチル (E)-3- {8- [2- (4-エチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノエート

8- [2- (4-エチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボアルデヒド 116mg (0.2911mmol) を実施例1: (J) と同様の方法にて反応を行い、黄色の結晶である表題化合物をトリフェニルホスフィ

ンオキシライドとの混合物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (3H, t,  $J=7.57\text{Hz}$ ), 1.51 (9H, s), 2.78 (2H, q,  $J=7.57\text{Hz}$ ), 3.20 (2H, t,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 3.36 (2H, t,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 3.60 (4H, t,  $J=4.88\text{Hz}$ ), 3.83 (4H, t,  $J=4.88\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, s), 6.85 (1H, dd,  $J=1.71, 7.32\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=15.87\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, s), 7.68 (1H, d,  $J=15.87\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=7.32\text{Hz}$ )

(F) (E)-3-{8-[2-(4-エチル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

*tert*-ブチル (E)-3-{8-[2-(4-エチル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート 144mg (0.290mmol) を実施例1: (L) と同様の方法にて反応を行い、黄色の結晶である表題化合物を93mg (73%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (3H, t,  $J=7.57\text{Hz}$ ), 2.79 (2H, q,  $J=7.57\text{Hz}$ ), 3.21 (2H, t,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 3.38 (2H, t,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 3.63 (4H, t,  $J=6.15\text{Hz}$ ), 3.83 (4H, t,  $J=6.15\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, s), 6.87 (1H, dd,  $J=1.47, 7.32\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=15.63\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, s), 7.68 (1H, d,  $J=15.63\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=7.32\text{Hz}$ )

EI/MS;  $m/z$ : 441 ( $M^++1$ ).

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2964, 2919, 2850, 1681, 1517, 1444.

実施例5: (E)-3-{2-(3-ヒドロキシピペリジノ)-8-[4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(A) 4-メトキシ-2-ピリジンカルボニトリル

ジクロロメタン4mlに溶解した4-メトキシピリジン-N-オキシライドハイドレート1g (6.99mmol) にトリメチルシリルシアナイド1ml



(7.69 mmol)を加え、続いて氷冷下、N,N-ジメチルカルバモイルクロライド0.8 ml (9.09 mmol)を滴下した。反応溶液を室温にまで昇温し、1時間攪拌後、トリメチルシリルシアナイド0.2 ml (1.40 mmol)を追加した。19時間攪拌した後に反応溶液に10%炭酸カリウム2 mlを加え、酢酸エチルにて希釈、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮を行った。得られた結晶をヘキサンにて洗浄し桃色の結晶である表題化合物を精製することなく560 mg (60%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.92 (3H, s), 7.02 (1H, dd,  $J=2.44, 5.86\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=2.44\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=5.86\text{ Hz}$ ) .

(B) 4-ヒドロキシ-2-ピリジンカルボニトリル

4-メトキシ-2-ピリジンカルボニトリル544 mg (4.055 mmol)に47%臭化水素酸6 mlを加え、130°Cにて加熱還流した。22時間攪拌後、反応溶液を室温に戻し、減圧濃縮、トルエン、ジエチルエーテルを用いて共沸し、過剰の臭化水素酸を取り除いた。得られた白色結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、精製することなく表題化合物を臭化水素を含んだ状態で1.47 g得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.48 (1H, dd,  $J=2.44, 6.83\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=2.44\text{ Hz}$ ), 8.63 (1H, d,  $J=6.83\text{ Hz}$ ) .

(C) エチル 4-ヒドロキシ-2-ピリジンカルボキシレート

エタノール400 mlに溶解した4-ヒドロキシ-2-ピリジンカルボニトリル25.48 g (0.2121 mol)に濃塩酸40 mlを加え6日間110°Cにて加熱還流した。反応溶液を室温に戻し、減圧留去、クロロホルム:メタノール=20:1に不溶の結晶をろ過した後得られたろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1→10:1)にて精製し、黄色の結晶である表題化合物を2.4 g (2行程63%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.32 (3H, t,  $J=7.32\text{ Hz}$ ), 4.52 (2H, q,  $J=7.32\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, dd,  $J=2.69, 6.84\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=2.69\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=6.84\text{ Hz}$ ) .

EI/MS;  $m/z$ : 168 ( $M^++1$ ) .

(D) 2- (クロロメチル) -4-イソプロピル-1, 3-チアゾール

ジクロロメタン60mlに溶解した(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メタノール10g (63.6011mmol) にチオニルクロライド7ml (95.40mmol) を氷冷下加え、その後反応溶液を室温に戻し20分間攪拌した。減圧濃縮し、トルエンにて共沸した後に、ジエチルエーテルにて希釈、飽和重曹水にて中和を行い、有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥、減圧濃縮した。残渣は精製することなく表題化合物を11g (100%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (6H, d,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 3.09 (1H, qu,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 4.83 (2H, s), 6.91 (1H, s).

EI/MS;  $m/z$ : 176 ( $M^++1$ ).

(E) エチル 4- [(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] -2-ピリジンカルボキシレート

ジメチルホルムアミド200mlに溶解したエチル4-ヒドロキシ-2-ピリジンカルボキシレート19.5g (0.057mol) に2- (クロロメチル) -4-イソプロピル-1, 3-チアゾール (11g, 0.063mol) のジメチルホルムアミド溶液150mlを加えた。これにヨウ化カリウム9.5g, 炭酸カリウム12gを室温にて加え、その後、110℃に昇温し、1時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、溶媒を減圧留去、クロロホルムで希釈後、水にて洗浄し、得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製し、表題化合物を8.049g (46%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=6.86\text{Hz}$ ), 1.44 (3H, t,  $J=7.10\text{Hz}$ ), 3.12 (1H, qu,  $J=6.86\text{Hz}$ ), 4.47 (2H, q,  $J=7.10\text{Hz}$ ), 5.44 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.09 (1H, dd,  $J=2.694$ , 5.63Hz), 7.80 (1H, d,  $J=2.694\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=5.63\text{Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 307 ( $M^++1$ ).

(F) 4- [(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] -2-ピリジンカルボキシリック アシッド

エタノール50mlに溶解したエチル 4- [(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] -2-ピリジンカルボキシレート7.4

4 g (24.28 mmol) に 1 規定の水酸化ナトリウム 27 ml (26.70 mmol) を室温にて滴下し、1 時間 30 分室温にて攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた Na 塩の結晶を酢酸エチルにて洗浄した。

結晶に 4 規定塩酸 27 ml、1、4-ジオキサン 40 ml を加え、攪拌し、減圧濃縮した。トルエン共沸し、溶媒を完全に留去し、得られた結晶をクロロホルム：メタノール = 10 : 1 にてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた淡黄色の結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 20 : 1 → 10 : 1 → 5 : 1）にて精製し、白色結晶の表題化合物を 6.7 g (100%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 1.37 (6H, d,  $J = 6.83\text{ Hz}$ ), 3.22 (1H, qu,  $J = 6.83\text{ Hz}$ ), 5.96 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.92 (1H, dd,  $J = 2.68, 6.83\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J = 2.68\text{ Hz}$ ), 8.80 (1H, d,  $J = 6.83\text{ Hz}$ ).  
EI/MS;  $m/z$  : 279 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(G) *tert*-ブチル *N*-{4-[ (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] -2-ピリジル} カルバメート

4-[ (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] -2-ピリジンカルボキシリック アシッド 50 mg (0.18 mmol) にトルエン 12 ml、トリエチルアミン 63  $\mu\text{l}$  (0.45 mmol)、ジフェニルりん酸アジド 78  $\mu\text{l}$  (0.36 mmol) を加え、140℃にて 7 時間加熱還流した。反応溶液を室温に戻し、*tert*-ブタノールを 12 ml 加え、再び 140℃にて加熱還流した。18 時間攪拌後、反応溶液を室温に戻し、溶媒を減圧留去した。残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 40 : 1）にて精製し、表題化合物を 33 mg (53%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.32 (6H, d,  $J = 6.86\text{ Hz}$ ), 1.53 (9H, s), 3.11 (1H, qu,  $J = 6.86\text{ Hz}$ ), 5.40 (2H, s), 6.60 (1H, dd,  $J = 2.45, 5.88\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.15 (1H, dd,  $J = 2.45, 5.88\text{ Hz}$ ).  
EI/MS;  $m/z$  : 350 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(H) 4-[ (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] -2-ピリジナミン

ジクロロメタン 20 ml に溶解した *tert*-ブチル *N*-{4-[ (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ] -2-ピリジル} カ

ルバメート706mg (2.202mmol) にトリフルオロ酢酸20mlを氷冷下に加え、滴下後室温に昇温し、2時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、クロロホルムにて希釈後、飽和重曹水にて中和し、クロロホルムにて抽出、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=50:1→30:1→20:1) にて精製し表題化合物を331mg (66%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=6.83\text{Hz}$ ), 3.11 (1H, qu,  $J=6.83\text{Hz}$ ), 5.31 (2H, s), 6.08 (1H, d,  $J=1.95\text{Hz}$ ), 6.35 (1H, dd,  $J=1.95, 5.85\text{Hz}$ ), 6.91 (1H, s), 7.91 (1H, d,  $J=5.85\text{Hz}$ ).

(I) 2-ハイドロキシ-8-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

15mlのキシレンに溶解した4-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-2-ビリジナミン378mg (1.52mmol) にトリクロロフェニルマロネート750mg (1.62mmol) を加え、140℃にて1時間30分加熱還流した。反応溶液を室温に戻し、減圧濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=100:1→80:1→50:1) にて精製し、表題化合物を307mg (64%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J=6.84\text{Hz}$ ), 3.15 (1H, qu,  $J=6.84\text{Hz}$ ), 5.23 (1H, s), 5.60 (2H, s), 6.95 (1H, dd,  $J=2.44, 7.57\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, s), 7.06 (1H, d,  $J=2.44\text{Hz}$ ), 8.99 (1H, d,  $J=7.57\text{Hz}$ ).

EI/MS; m/z: 318 ( $\text{M}^++1$ ).

(J) 2-ハイドロキシ-8-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-4-オキシノ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボアルデヒド

3mlのジメチルホルムアミドに氷冷下、オキシ塩化リン130 $\mu$ l (1.42mmol) を加え、さらにジメチルホルムアミド6mlに溶解した2-ハイドロキシ-8-[(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン300mg (0.945mmol) を氷冷下滴下した。その後室温に昇温し、1時間攪拌後、飽和重曹水にて反応を終了し、クロロホルムにて抽出、得られた有機層を飽和食

塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム：メタノール＝50：1→30：1→10：1）にて精製し、表題化合物を45mg（14%）得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=6.84\text{Hz}$ ), 3.13 (1H, qu,  $J=6.84\text{Hz}$ ), 5.50 (2H, s), 6.94 (1H, d,  $J=6.85\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, s), 8.92 (1H, d,  $J=6.85\text{Hz}$ ), 10.13 (1H, s).  
 $\text{EI/MS}$ ;  $m/z$ : 346 ( $\text{M}^++1$ ).

(K) *tert*-ブチル (*E*)-3-{2-ハイドロキシ-8-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート

テトラヒドロフラン2ml, ジメチルホルムアミド1mlに溶解した2-ハイドロキシ-8-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボアルデヒド45mg (0.13mmol)に(*tert*-ブトキシカルボニルメチレン)トリフェニルホスホラン60mg (0.16mmol)を加え、100℃にて2時間加熱還流した。反応溶液を室温に戻し、減圧濃縮、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて精製し、表題化合物を36mg（62%）得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (6H, d,  $J=6.86\text{Hz}$ ), 1.44 (9H, s), 3.08 (1H, qu,  $J=6.86\text{Hz}$ ), 5.57 (2H, s), 6.82 (1H, d,  $J=15.92\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=7.83\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J=15.92\text{Hz}$ ), 8.95 (1H, d,  $J=7.83\text{Hz}$ ).

$\text{EI/MS}$ ;  $m/z$ : 444 ( $\text{M}^++1$ ).

(L) *tert*-ブチル (*E*)-3-{2-(3-ハイドロキシピペリジノ)-8-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート

*tert*-ブチル (*E*)-3-{2-ハイドロキシ-8-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メトキシ]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート26mg (0.059mmol)を実施例1：(G)と同様の方法にて反応を行い、黄色の油

状の化合物である表題化合物を24mg (78%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 1.51 (9H, s), 1.60 (2H, m), 1.83 (2H, m), 3.14 (1H, qu,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 3.56 (3H, m), 3.92 (1H, dd,  $J=3.91, 13.67\text{Hz}$ ), 4.02 (1H, m), 5.44 (2H, s), 6.75 (1H, dd,  $J=2.68, 7.32\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, s), 6.97 (1H, s), 6.98 (1H, d,  $J=15.62\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=15.62\text{Hz}$ ), 8.86 (1H, d,  $J=7.32\text{Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 527 ( $\text{M}^++1$ ).

(M) (E)-3-{2-(3-ハイドロキシペリジノ)-8-[ (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

*tert*-ブチル (E)-3-{2-(3-ハイドロキシペリジノ)-8-[ (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メトキシ]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート24mg (0.046mmol) に4規定塩酸-ジオキサン混合液1mlを加え、3時間室温にて攪拌した。反応溶液を減圧濃縮、薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=15:1)にて精製し、黄色の結晶である表題化合物を24mg (100%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 1.57 (1H, m), 1.69 (1H, m), 1.89 (1H, m), 2.07 (1H, m), 3.14 (1H, qu,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 3.16 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.82 (2H, m), 4.04 (1H, d,  $J=9.52\text{Hz}$ ), 5.54 (2H, s), 6.87 (1H, d,  $J=7.81\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=15.38\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.61 (1H, d,  $J=15.38\text{Hz}$ ), 8.81 (1H, d,  $J=7.81\text{Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 471 ( $\text{M}^++1$ ).

実施例6: (E)-3-{8-[2-(4-エチル-2-チエニル) エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(A) 4-エチル-2-チオフェンカルボアルデヒド

ジエチルエーテル 18 ml に溶解した 3-エチルチオフェン 2 g (17.8 mmol) に室温下、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5 M) 14 ml (21.4 mmol) を加え、15 分間 60℃ にて加熱還流した。反応溶液を室温に戻し、ジエチルエーテルに溶解したジメチルホルムアミド 2 ml (23.2 mmol) を滴下した。室温にて 2 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液にて反応を終了し、クロロホルムにて抽出、集めた有機層を飽和食塩水にて洗浄した後に硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮した。

残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 20 : 1 → 10 : 1) にて精製し、表題化合物を 2 g (80%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J=7.59\text{ Hz}$ ), 2.68 (2H, q,  $J=7.59\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, s), 7.63 (1H, s), 9.87 (1H, s) .

(B) (4-エチル-2-チエニル) メタノール

メタノール 7 ml に溶解した 4-エチル-2-チオフェンカルボアルデヒド 1 g (7.13 mmol) に水素化ホウ素ナトリウム 135 mg (3.57 mmol) を氷冷下加え、10 分間攪拌した後に更に 150 mg (3.96 mmol) の水素化ホウ素ナトリウムを 0℃ にて追加した。30 分間氷冷下攪拌した後に飽和塩化アンモニウム水溶液にて反応を終了し、クロロホルム抽出、集めた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮を経て、精製することなく表題化合物を 1 g (100%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (3H, t,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 2.59 (2H, q,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 4.75 (2H, s), 6.86 (2H, s) .

(C) *tert*-ブチル *N*-{4-[2-(3-プロモ-4-エチル-2-チエニル)エチル]-2-ピリジル}カルバメート

ジクロロメタン 7 ml に溶解した (4-エチル-2-チエニル) メタノール 1 g (7.03 mmol) に氷冷下、臭化チオニル 0.8 ml (10.55 mmol) を加え、その後室温に昇温した。20 分間攪拌後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えて中和、ジエチルエーテルにて抽出、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣は精製することなく次の反応に用いる事とした。

テトラヒドロフラン 15 ml に溶解した *tert*-ブチル *N*-(4-メチル-2-ピリジル)カルバメート 800 mg (3.84 mmol) を -78℃ に冷やした後、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5 M) 6.4 ml (9.

6 mmol) を滴下した。1 時間室温にて攪拌した後、再び  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷やし、先に得られた 3-ブロモ-2-(プロモメチル)-4-エチルチオフェンのテトラヒドロフラン溶液 (14 ml) を滴下した。1 時間  $-78^{\circ}\text{C}$  にて攪拌、反応を飽和食塩水にて終了した後、酢酸エチルにて抽出、集めた有機層を硫酸マグネシウム乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製し、表題化合物を 1.3 g (85%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15 (3H, t,  $J=7.57\text{ Hz}$ ), 1.55 (9H, s), 2.52 (2H, q,  $J=7.57\text{ Hz}$ ), 2.92 (2H, t,  $J=8.55\text{ Hz}$ ), 3.04 (2H, t,  $J=8.55\text{ Hz}$ ), 6.50 (1H, s), 6.77 (1H, d,  $J=5.13\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=5.13\text{ Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 411 ( $\text{M}^+$ ).

(D) 4-[2-(3-ブロモ-4-エチル-2-チエニル)エチル]-2-ピリジリアミン

ジクロロメタン 40 ml に溶解した *tert*-ブチル  $N$ -{4-[2-(3-ブロモ-4-エチル-2-チエニル)エチル]-2-ピリジル}カルバメート 1.34 g (4.04 mmol) にトリフルオロ酢酸 40 ml を  $0^{\circ}\text{C}$  にて加え、3 時間  $0^{\circ}\text{C}$  にて攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、飽和重曹水にて中和、クロロホルムにて抽出した後有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル = 3:1  $\rightarrow$  1:1  $\rightarrow$  酢酸エチルのみ) にて精製し、表題化合物を 524 mg (56%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.12 (3H, t,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 2.48 (2H, q,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 2.79 (2H, t,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 6.40 (1H, s), 6.46 (1H, d,  $J=5.36\text{ Hz}$ ), 6.53 (1H, s), 7.76 (1H, d,  $J=5.36\text{ Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 310 ( $\text{M}^+-1$ ).

(E) 8-[2-(3-ブロモ-4-エチル-2-チエニル)エチル]-2-ハイドロキシ-4H-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-4-オン

4-[2-(3-ブロモ-4-エチル-2-チエニル)エチル]-2-ピリジリアミンを原料として実施例 4: (B) と同様の方法を用いて反応を行った。反応終了後、減圧濃縮して得られた混濁液の結晶をろ過し、ろ液を減圧濃縮、



得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム：酢酸エチル＝１：１→酢酸エチル：酢酸エチル：メタノール＝５０：１→３０：１→１０：１）にて精製し、表題化合物を１８０mg（３８％）得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (3H, t,  $J=7.56\text{Hz}$ ), 2.49 (2H, q,  $J=7.56\text{Hz}$ ), 3.15 (4H, s), 5.31 (1H, s), 6.53 (1H, s), 7.12 (1H, d,  $J=7.07\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, s), 8.98 (1H, d,  $J=7.07\text{Hz}$ ).

(F) 8-[2-(4-エチル-2-チエニル)エチル]-2-ハイドロキシ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン

トルエン 6ml に溶解した 8-[2-(3-ブromo-4-エチル-2-チエニル)エチル]-2-ハイドロキシ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン 96mg (0.25mmol) にトリブチルチンハイドライド 75 $\mu$ l, 1, 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル 4mg (0.025mmol) を加え、140 $^{\circ}\text{C}$  にて加熱還流した。その後、LC-MS にて反応の進行具合を確認しながら反応が終了するまで 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル、トリブチルチンハイドライドを追加した。最終的に 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル 34mg (0.22mmol), トリブチルチンハイドライド 350 $\mu$ l (1.30mmol) を用いた。反応溶液を室温に戻し、フッ化カリウム水溶液にて反応を終了し、酢酸エチルにて抽出、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、水層を酢酸エチルにて抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮した。残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝２０：１）にて精製し、表題化合物を不純物が混合している状態で 119mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (3H, t,  $J=7.32\text{Hz}$ ), 2.56 (2H, q,  $J=7.32\text{Hz}$ ), 3.04 (2H, t,  $J=8.06\text{Hz}$ ), 3.17 (2H, t,  $J=8.06\text{Hz}$ ), 5.34 (1H, s), 5.63 (1H, s), 6.74 (1H, d,  $J=4.88\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, s), 9.02 (1H, d,  $J=7.08\text{Hz}$ ).

ES-MS: 301 ( $\text{M}^++1$ ).

(G) 8-[2-(4-エチル-2-チエニル)エチル]-2-モルフォリノ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン

8-[2-(4-エチル-2-チエニル)エチル]-2-ハイドロキシ-4

H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン 122 mg (0.406 mmol) を原料として実施例 2 : (A) と同様の方法を用いて反応を行った。これにより黄色の油状の物質である表題化合物を不純物との混合物質として 122 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.20 (3H, t,  $J=7.57\text{ Hz}$ ), 2.56 (2H, q,  $J=7.57\text{ Hz}$ ), 3.01 (2H, t,  $J=7.32\text{ Hz}$ ), 3.16 (2H, t,  $J=7.32\text{ Hz}$ ), 3.66 (4H, t,  $J=4.88\text{ Hz}$ ), 3.78 (4H, t,  $J=4.88\text{ Hz}$ ), 5.62 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.73 (2H, m), 7.11 (1H, s), 8.79 (1H, d,  $J=7.08\text{ Hz}$ ) .

ES-MS ;  $m/z$  : 370 ( $\text{M}^++1$ ) .

(H) 8-[2-(4-エチル-2-チエニル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボアルデヒド

8-[2-(4-エチル-2-チエニル)エチル]-2-モルフォリノ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン 122 mg (0.33 mmol) を原料として実施例 1 : (I) と同様の方法を用いて反応を行った。これにより橙色の表題化合物を 52 mg (3工程40%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.20 (3H, t,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 2.56 (2H, q,  $J=7.56\text{ Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J=8.04\text{ Hz}$ ), 3.17 (2H, t,  $J=8.04\text{ Hz}$ ), 3.73 (4H, d,  $J=4.88\text{ Hz}$ ), 3.82 (4H, d,  $J=4.88\text{ Hz}$ ), 6.64 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.76 (1H, dd,  $J=1.95, 7.07\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, s), 8.74 (1H, d,  $J=7.07\text{ Hz}$ ), 10.11 (1H, s) .

EI/MS ;  $m/z$  : 398 ( $\text{M}^++1$ ) .

(I) *tert*-ブチル (*E*)-3-{8-[2-(4-エチル-2-チエニル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-ブロペノエート

8-[2-(4-エチル-2-チエニル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボアルデヒド 52 mg (0.13 mmol) を原料として実施例 1 : (J) と同様の方法を用いて反応を行った。これにより橙色の油状物質である表題化合物をトリフェニルボスフィンオキサイドとの混合物として 65 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20 (3H, t,  $J=7.59\text{Hz}$ ), 1.51 (9H, s), 2.56 (2H, q,  $J=7.59\text{Hz}$ ), 3.04 (2H, t,  $J=8.08\text{Hz}$ ), 3.17 (2H, t,  $J=8.08\text{Hz}$ ), 3.60 (4H, t,  $J=4.41\text{Hz}$ ), 3.83 (4H, t,  $J=4.41\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.82 (1H, dd,  $J=1.96, 7.35\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=15.68\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J=15.68\text{Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=7.35\text{Hz}$ ).  
 $\text{EI/MS}$ ;  $m/z$ : 496 ( $\text{M}^++1$ ).

(J) (E) -3- {8- [2- (4-エチル-2-チエニル) エチル] -2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノイック アシッド

*tert*-ブチル (E) -3- {8- [2- (4-エチル-2-チエニル) エチル] -2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノエート 65mg (0.13mmol) を原料として実施例1: (L) と同様の方法を用いて反応を行った。これにより黄色の結晶を32mg (56%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20 (3H, t,  $J=7.57\text{Hz}$ ), 2.56 (2H, q,  $J=7.57\text{Hz}$ ), 3.05 (2H, t,  $J=7.81\text{Hz}$ ), 3.18 (2H, t,  $J=7.81\text{Hz}$ ), 3.63 (4H, t,  $J=4.40\text{Hz}$ ), 3.84 (4H, t,  $J=4.40\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.84 (1H, dd,  $J=1.95, 7.32\text{Hz}$ ), 7.11 (1H, d,  $J=15.38\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J=15.38\text{Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=7.32\text{Hz}$ ).

$\text{EI/MS}$ ;  $m/z$ : 440 ( $\text{M}^++1$ ).

実施例7: (E) -3- [8- ( { [4- (*tert*-ブチル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ } カルボニル) -2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル] -2-プロペノイック アシッド

(A) 2- (アセチルアミノ) イソニコチニック アシッド

水250mlに混濁させたN1- (4-メチル-2-ピリジル) アセタミド 25g (0.168mol) に100℃にて過マンガン酸カリウム76.1g (0.50mol) を1時間かけて加え、その後、40分間100℃にて攪拌

した。反応溶液を室温に戻し、黒色の結晶をろ過、得られたろ液に12規定塩酸を溶液のpHが3~4になるまで加えた。15分ほど攪拌した後、析出した白色の結晶をろ過、水にて洗浄した後に、終夜真空ポンプにて結晶を乾燥し、表題化合物を精製することなく7.65g(25%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.20 (3H, s), 7.59 (1H, dd,  $J=1.47, 5.13\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, dd,  $J=0.73, 5.13\text{ Hz}$ ), 8.63 (1H, s).  
EI/MS;  $m/z$ : 179 ( $\text{M}^+$ ).

(B)  $N4-[4-(tert\text{-ブチル})-1,3\text{-チアゾール}-2\text{-イル}]-2\text{-アセチルアミノイソニコチンアミド}$

2-(アセチルアミノ)イソニコチン酸 アシッド500mg (2.8mmol) に塩化チオニル5ml (68.5mmol) を室温で滴下し、80℃に昇温、30分攪拌した。反応溶液を室温に戻し、減圧濃縮、トルエン共沸を行い、過剰の塩化チオニルを留去した。得られた黄色の結晶を氷冷下、ピリジン0.25ml、ジクロロメタン5ml、4-(tert-ブチル)-1,3-チアゾール-2-アミン525mg (3.35mmol) の混合溶液に加え、0℃にて30分攪拌した後、室温に昇温、さらに2時間30分攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムにて抽出。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メタノール=80:1→50:1)にて精製し、表題化合物を545.8mg(61%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (9H, s), 2.26 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.63 (1H, dd,  $J=0.49, 5.14\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=5.14\text{ Hz}$ ), 8.51 (1H, brd), 8.72 (1H, s).  
EI/MS;  $m/z$ : 319 ( $\text{M}^++1$ ).

(C)  $N4-[4-(tert\text{-ブチル})-1,3\text{-チアゾール}-2\text{-イル}]-2\text{-アミノイソニコチンアミド}$

エタノール12mlに溶解した $N4-[4-(tert\text{-ブチル})-1,3\text{-チアゾール}-2\text{-イル}]-2\text{-アセチルアミノイソニコチンアミド}$ 546mgに室温下、濃塩酸1.2mlを滴下し、80~90℃にて1時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、減圧濃縮、1規定水酸化ナトリウムにて中和し、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロ

ホルム：メタノール＝60：1→20：1）にて精製し、白色結晶である表題化合物を247.2mg（52%）得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.33 (9H, s), 6.63 (1H, d,  $J=0.73\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, t,  $J=0.73\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, ddd,  $J=0.73$ , 1.46, 5.36Hz), 8.13 (1H, d,  $J=0.73$ , 5.36Hz).

EI/MS;  $m/z$ : 275 ( $M^+-1$ ).

(D) *N*8-[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-8-カルボキサミド

*N*4-[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-アミノイソニコチンアミド200mg (0.724mmol)にキシレン20ml、トリクロロフェニルマロネート370mg (0.796mmol)を加え、130℃にて加熱還流した。1時間攪拌後、反応溶液を室温に戻し、減圧濃縮した。得られた橙色の結晶をろ過し、クロロホルムで洗浄、減圧下乾燥することで精製することなく橙色の結晶である表題化合物を209mg (84%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.31 (9H, s), 3.45 (2H, m), 6.88 (1H, s), 7.77 (1H, d,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 8.02 (1H, s), 8.99 (1H, d,  $J=7.08\text{Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 345 ( $M^++1$ ).

(E) *N*8-[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-8-カルボキサミド

*N*8-[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-8-カルボキサミド209mg (0.607mmol)を実施例2:(A)と同様の方法を用いて反応を行った。得られた粗成生物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1→30：1）にて精製し、表題化合物を副生成物との混合物として147mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.36 (9H, s), 3.46 (4H, t,  $J=4.64\text{Hz}$ ), 3.58 (4H, t,  $J=4.64\text{Hz}$ ), 5.71 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.51 (1H, d,  $J=7.57\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, s), 8.89 (1H, d,  $J=7.57\text{Hz}$ ).

10224042234.042501  
EI/MS;  $m/z$ : 414 ( $M^+ + 1$ ).

(F) *N*8-[4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-3-ホルミル-2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-8-カルボキサミド

ジメチルホルムアミド 1 ml にオキシ塩化リン  $66 \mu\text{l}$  (0.712 mmol) を氷冷下滴下しその後室温に昇温、15分攪拌した。反応溶液を  $0^\circ\text{C}$  に氷冷し、ジメチルホルムアミド 4 ml に溶解した *N*8-[4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-8-カルボキサミド 147 mg (0.356 mmol) を氷冷下加え、さらに2時間30分  $0^\circ\text{C}$  にて攪拌した。反応溶液を飽和重曹水にて中和し減圧濃縮、得られた残渣にクロロホルムを加え抽出、硫酸マグネシウム乾燥、減圧濃縮を行った。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=40:1) にて精製し黄色の結晶である表題化合物をジメチルホルムアミドとの混合物として 98.2 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (9H, s), 3.78 (4H, d,  $J=4.88\text{ Hz}$ ), 3.82 (4H, d,  $J=4.88\text{ Hz}$ ), 6.59 (1H, s), 7.44 (1H, dd,  $J=1.71, 7.32\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.87 (1H, d,  $J=7.32\text{ Hz}$ ), 10.16 (1H, s).

EI/MS;  $m/z$ : 442 ( $M^+ + 1$ ).

(G) メチル (*E*)-3-[8-( { [4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ } カルボニル)-2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-3-イル]-2-プロペノエート

*N*8-[4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-3-ホルミル-2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-8-カルボキサミド 98.2 mg (0.223 mmol) にテトラヒドロフラン 6 ml, リチウムクロライド 30 mg (0.669 mmol), ビス (2, 2, 2-トリフルオロエチル) (メトキシカルボニルメチル)-ホスホネート  $142 \mu\text{l}$  (0.669 mmol) を加え、その後室温下1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0]ウンデセ-7-エン  $92 \mu\text{l}$  (0.669 mmol) を滴下し、室温にて1時間攪拌後、ビス (2, 2, 2-トリフルオロエチル) (メトキシカルボニルメチル)-ホスホネート  $75 \mu\text{l}$ , 1, 8-ジア

ザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセー7-エン  $45 \mu\text{l}$  を追加した。さらに30分室温にて攪拌後反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール40:1) にて精製し、表題化合物を1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセー7-エンとの混合物質として145. 8mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1. 35 (9H, s), 3. 70 (4H, m), 3. 78 (4H, m), 3. 86 (3H, s), 6. 62 (1H, s), 7. 12 (1H, d,  $J=15. 63\text{Hz}$ ), 7. 41 (1H, s), 7. 58 (1H, d,  $J=7. 57\text{Hz}$ ), 7. 59 (1H, d,  $J=15. 63\text{Hz}$ ), 8. 98 (1H, d,  $J=7. 57\text{Hz}$ ) .

EI/MS;  $m/z$ : 498 ( $\text{M}^++1$ ) .

(H) (E) -3- [8- ( { [4- (tert-ブチル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ } カルボニル) -2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル] -2-プロペノイック アシッド

メチル (E) -3- [8- ( { [4- (tert-ブチル) -1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ } カルボニル) -2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル] -2-プロペノエート 145. 8mg (0. 293mmol) にメタノール2ml, テトラヒドロフラン5ml, 水1mlを加え、その後1規定水酸化ナトリウムを室温下1ml滴下した。1時間室温にて攪拌後1規定水酸化ナトリウム2mlを追加し更に15時間室温にて攪拌した。反応溶液に1規定の塩酸をpHが4になるまで加え、クロロホルムにて抽出、硫酸マグネシウム乾燥を行い、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) にて精製し、黄色の結晶である表題化合物を15. 4mg (4工程5%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 27 (9H, s), 3. 70 (4H, m), 3. 78 (4H, m), 6. 54 (1H, brd), 6. 93 (1H, d,  $J=15. 38\text{Hz}$ ), 7. 48 (1H, d,  $J=15. 38\text{Hz}$ ), 7. 78 (1H, d,  $J=7. 08\text{Hz}$ ), 8. 05 (1H, s), 8. 88 (1H, d,  $J=7. 08\text{Hz}$ ) .

ES-MS: 484 ( $\text{M}^++1$ ), 482 ( $\text{M}^+-1$ ) .

実施例8: (E) -3- [8- ( { [4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ } カルボニル) -2- (3-ヒドロキシピペリジノ) -4

ーオキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル] -2-プロペ  
ノイック アシッド

(A) 4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-アミン

チオ尿素 2.3 g (30.0 mmol) をエタノール 100 ml に溶解し、  
実施例 1 : (E) と同様の方法で合成した 2-プロモ-1-シクロブチル-1  
-エタノールを加えた後 100°C にて加熱した。1 時間攪拌後、反応溶液を室温  
に戻し、飽和重曹水にて中和、クロロホルム抽出を行い、集めた有機層は飽和  
食塩水にて洗浄、硫酸マグネシウムにて乾燥した後に減圧濃縮した。得られた  
残渣は精製することなく茶色の油状物質である表題化合物を 5.4 g (10  
0%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.86 (1H, m), 1.98 (1H, qu,  $J=9.31\text{ Hz}$ ), 2.12-2.37 (4H, m), 3.38 (1H, qu,  $J=8.08\text{ Hz}$ ), 5.36 (2H, brd), 6.07 (1H, s) .

(B) *N*4-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -2-(ア  
セチルアミノ) イソニコチンアミド

2-(アセチルアミノ) イソニコチンニック アシッド 3.3 g (18.42  
mmol) を原料とし、4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-アミン  
3 g (18.42 mmol) を用いて実施例 7 : (B) と同様の方法を用いて  
反応を行った。これにより、表題化合物を 3.76 g (65%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.91 (1H, m), 2.03 (1H, qu,  $J=9.03\text{ Hz}$ ), 2.15-2.42 (4H, m), 2.23 (3H, s), 3.55 (1H, qu,  $J=8.55\text{ Hz}$ ), 6.63 (1H, s), 7.56 (1H, d,  $J=5.13\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, s), 8.66 (1H, s) .

EI/MS ;  $m/z$  : 317 ( $M^++1$ ) .

(C) *N*4-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -2-ア  
ミノイソニコチンアミド

*N*4-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -2-(アセ  
チルアミノ) イソニコチンアミド 3.76 g (11.9 mmol) を実施例 7 :

(C) と同様の方法を用いて反応を行い、表題化合物を 1.73 g (53%)  
得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.94-2.37 (6H, m), 3.58 (1H, qu,  $J=8.57\text{ Hz}$ ), 6.67 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.09 (1H, d,  $J=5.14\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=5.1$



4 Hz) .

EI/MS ;  $m/z$  : 273 ( $M^+ - 1$ ) .

(D) N8 - (4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-8-カルボキサミド

N4 - (4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 2-アミノイソニコチンアミド 1.73 g (6.3 mmol) を実施例 7 : (D) と同様の方法を用いて反応を行い、茶色の固体である表題化合物を 1.85 g (86%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.85-1.98 (2H, m), 2.16-2.27 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.57 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.74 (1H, d,  $J=7.35\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, s), 8.97 (1H, d,  $J=7.35\text{ Hz}$ ) .

EI/MS ;  $m/z$  : 343 ( $M^+ + 1$ ) .

(E) N8 - (4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 2- (3-ヒドロキシピペリジン) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-8-カルボキサミド

N8 - (4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-8-カルボキサミド 100 mg (0.29 mmol) にアセトニトリル 2 ml, ジメチルホルムアミド 1 ml を加え、 $-10^\circ\text{C}$  に氷冷した後、ジフェニルクロロホスフェート 0.2 ml (0.96 mmol) を加え、続いてジイソプロピルエチルアミン 0.3 ml (1.74 mmol) を滴下した。30 分間  $-10^\circ\text{C}$  にて攪拌後、3-ヒドロキシピペリジン 90 mg (0.89 mmol) を加え室温に昇温、続いて  $80^\circ\text{C}$  まで昇温した。反応が終了しないため 3-ヒドロキシピペリジン 60 mg を追加し、1 時間攪拌後、さらに 3-ヒドロキシピペリジン 70 mg を追加した。原料がないことを確認した後、飽和重曹水にて反応を終了し、クロロホルム抽出、硫酸マグネシウムによる乾燥を行い、減圧濃縮した。得られた残渣は薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 15 : 1) にて精製し、黄色の結晶である表題化合物を 85.2 mg (69%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.60-2.06 (6H, m), 2.21-2.35 (4H, m), 3.57 (4H, m), 3.95 (2H, m), 5.75 (1H, s), 6.62 (1H, s), 7.28 (1H, dd,  $J=1$ ).

71, 7.56 Hz), 7.74 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=7.56 Hz).

EI/MS; m/z: 426 (M<sup>+</sup>+1).

(F) N8-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-3-ホルミル-2-(3-ヒドロキシベリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-8-カルボキサミド

N8-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-2-(3-ヒドロキシベリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-8-カルボキサミド 85.2 mg (0.20 mmol) を実施例 7: (F) と同様の方法を用いて反応を行い、表題化合物を 27.5 mg (30%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.84-2.38 (10H, m), 3.43-3.63 (4H, m), 3.90 (1H, m), 4.08 (1H, m), 6.61 (1H, s), 7.39 (1H, d, J=7.07 Hz), 7.82 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=7.07 Hz), 10.09 (1H, s).  
EI/MS; m/z: 454 (M<sup>+</sup>+1).

(G) メチル (E)-3-[8-{[(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ] カルボニル}-2-(3-ヒドロキシベリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル]-2-プロペノエート

N8-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-3-ホルミル-2-(3-ヒドロキシベリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-8-カルボキサミド 27.5 mg (0.061 mmol) を実施例 7: (G) と同様の方法を用いて反応を行い、表題化合物を 16.3 mg (53%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.91 (5H, m), 2.06 (1H, m), 2.20 (2H, m), 2.38 (2H, m), 3.61 (4H, m), 3.68 (3H, s), 3.88 (1H, m), 4.04 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.14 (1H, d, J=15.63 Hz), 7.47 (1H, d, J=1.95, 7.57 Hz), 7.57 (1H, d, J=15.63 Hz), 7.94 (1H, s), 8.99 (1H, d, J=7.57 Hz).  
EI/MS; m/z: 510 (M<sup>+</sup>+1).

(H) (E)-3-[8-{[(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ] カルボニル}-2-(3-ヒドロキシベリジノ)-4-オ

キソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル] -2-プロペノイック アシッド

メチル (E) -3- [8- { [ (4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ] カルボニル} -2- (3-ヒドロキシピペリジノ) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル] -2-プロペノエート 16.3 mg (0.032 mmol) を実施例 7: (H) と同様の方法を用いて反応を行い、橙色の結晶である表題化合物を 11 mg (69%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.59-2.08 (6H, m), 2.27-2.37 (4H, m), 3.62 (3H, s), 3.87 (2H, m), 4.08 (1H, d,  $J=12.21\text{ Hz}$ ), 6.69 (1H, s), 7.09 (1H, d,  $J=15.87\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=15.87\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=1.95, 7.32\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, s), 8.94 (1H, d,  $J=7.32\text{ Hz}$ ).  
EI/MS;  $m/z$ : 496 ( $M^++1$ ).

実施例 9: (E) -3- [8- { [ (4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ] カルボニル} -2- (4-メチルピペラジノ) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル] -2-プロペノイック アシッド

(A) N8- (4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -2- (4-メチルピペラジノ) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-8-カルボキサミド

N8- (4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) -2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-8-カルボキサミド 60 mg (0.174 mmol)、N-メチルピペラジン 60  $\mu$ l (0.52 mmol) を試薬として、実施例 8: (E) と同様の方法を用いて反応を行い、表題化合物を 51.2 mg (69%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.94 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.23 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.50 (4H, t,  $J=5.13\text{ Hz}$ ), 3.57 (1H, qu,  $J=8.30\text{ Hz}$ ), 3.72 (4H, brd), 5.68 (1H, s), 6.63 (1H, s), 7.30 (1H, dd,  $J=1.95, 7.32\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, s), 8.95 (1H, d,  $J=7.32\text{ Hz}$ ).  
EI/MS;  $m/z$ : 425 ( $M^++1$ ).

(B) メチル (E) -3-[8-{[(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ] カルボニル}-2-(4-メチルピペラジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a] ピリミジン-3-イル]-2-プロペノエート

N8-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-2-(4-メチルピペラジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a] ピリミジン-8-カルボキサミド 51. 2mg (0. 1206mmol) を実施例7:(F) と同様の方法を用いて反応を行い、続いて精製することなく実施例7:(G) と同様の方法を用いて反応を行い、表題化合物を24. 7mg (2工程40%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 94 (1H, m), 2. 05 (1H, m), 2. 23 (2H, m), 2. 34 (3H, s), 2. 35 (2H, m), 2. 54 (4H, m), 3. 58 (1H, qu,  $J=8. 54\text{Hz}$ ), 3. 68 (4H, m), 3. 81 (3H, s), 6. 62 (1H, s), 7. 16 (1H, d,  $J=15. 63\text{Hz}$ ), 7. 43 (1H, dd,  $J=1. 95, 7. 57\text{Hz}$ ), 7. 57 (1H, d,  $J=15. 63\text{Hz}$ ), 7. 88 (1H, s), 8. 99 (1H, d,  $J=7. 57\text{Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 509 ( $M^++1$ ).

(C) (E) -3-[8-{[(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ] カルボニル}-2-(4-メチルピペラジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a] ピリミジン-3-イル]-2-プロペノイックアシッド

メチル (E) -3-[8-{[(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ] カルボニル}-2-(4-メチルピペラジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a] ピリミジン-3-イル]-2-プロペノエート 24. 7mg (0. 049mmol) を実施例7:(H) と同様の方法を用いて反応を行い、黄色の表題化合物を14. 1mg (59%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1. 96-2. 38 (6H, m), 2. 37 (3H, s), 2. 61 (4H, m), 3. 59 (1H, m), 3. 67 (4H, m), 6. 66 (1H, s), 7. 08 (1H, d,  $J=15. 63\text{Hz}$ ), 7. 48 (1H, d,  $J=15. 63\text{Hz}$ ), 7. 61 (1H, dd,  $J=1. 71, 7. 57\text{Hz}$ ), 8. 09 (1H, s), 8. 96 (1H, d,  $J=7. 57\text{Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 495 ( $M^++1$ ).

実施例 10: *N*8-[4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-オキソ-3-(2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-8-カルボキサミド

(A) エチル 2-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル] アセテート

エチル 1*H*-テトラゾール-5-アセテート 30 g (0.192 mol) をジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、氷冷、これに炭酸カリウム 32 g (0.231 mol) を加えた。これに 4-メトキシベンズクロライド 31 ml (0.231 mol) を滴下し、室温にて 21 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、トルエン共沸した。得られた残渣を酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄、水層に溶解している化合物を酢酸エチルにて抽出し、集めた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）にて精製し、無色透明の油状の表題化合物を 2.4 g (4.6%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (3H, t, J = 7.07 Hz), 3.79 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.18 (2H, qu, J = 7.07 Hz), 5.68 (2H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.78 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.78 Hz).

EI/MS; m/z: 275 (M<sup>+</sup>-1).

(B) エチル 3-(ジメチルアミノ)-2-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]-2-プロペノエート

エチル 2-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル] アセテート 24 g (88.4 mmol) にジメチルホルムアミド ジメチルアセタール 13 ml (97.3 mmol) を溶解し、3 時間 100°C にて加熱、攪拌した。反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 → 1 : 1 → 1 : 3）にて精製し、黄色の結晶を 1.4 g (4.8%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.07 Hz), 2.04 (6H, s), 3.79 (3H, s), 4.11 (2H, qu, J = 7.07 Hz), 5.70 (2H, s), 6.86 (2H, d, J = 9.02 Hz), 7.30 (2H, d, J = 9.02 Hz), 7.73 (1H, s).

EI/MS; m/z: 332 (M<sup>+</sup>+1).

(C) エチル 2-アミノイソニコチネート

実施例 7: (A) の方法にて合成した 2-(アセチルアミノ) イソニコチニ

ック アシッド 13 g (73.60 mmol) にエタノール 50 ml、トルエン 150 ml を加え、100~110℃ に加熱した。これに、濃硫酸 7 ml を滴下し、11 時間加熱攪拌した。反応溶液を室温に戻し、氷冷した飽和重曹水に注いだ。これをクロロホルムにて抽出し、集めた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮を行い、精製することなく淡黄色の結晶である表題化合物を 7.6 g (2 工程 23%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (3H, t,  $J=7.07\text{ Hz}$ ), 4.37 (2H, qu,  $J=7.07\text{ Hz}$ ), 4.63 (2H, brd), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=0.98, 5.12\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=5.12\text{ Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 165 ( $M^+-1$ ).

(D) エチル 3-[2-(4-メトキシベンジル)-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-8-カルボキシレート

エチル 2-アミノイソニコチネート 6.5 g (39.23 mmol) に酢酸 500 ml、エチル 3-(ジメチルアミノ)-2-[2-(4-メトキシベンジル)-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]-2-プロペノエート 13 g (39.23 mmol) を加え、130℃ にて 5 時間加熱還流した。反応溶液を室温に戻し、水に注ぎ、これをクロロホルムにて抽出、得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、集めた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶液を減圧濃縮、トルエン共沸を行い、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム→クロロホルム:メタノール=80:1→50:1→30:1)にて精製することで表題化合物を 8.6 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (3H, t,  $J=7.08\text{ Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 4.49 (2H, q,  $J=7.08\text{ Hz}$ ), 5.82 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.54\text{ Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=8.54\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=6.59\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.29 (1H, d,  $J=6.59\text{ Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 407 ( $M^++1$ ).

(E) 3-[2-(4-メトキシベンジル)-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-8-カルボキシリック アシッド

エチル 3-[2-(4-メトキシベンジル)-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン

—8—カルボキシレート 8.6 g (21.1 mmol) をテトラヒドロフラン 170 ml に溶解し、これに室温下 0.5 規定の水酸化ナトリウム水溶液 65 ml を滴下した。1 時間 30 分攪拌後、反応溶液に 1 規定塩酸 55 ml、水 250 ml を氷冷下に加え、室温に昇温攪拌した。析出した黄色の結晶をろ過、水にて洗浄し、エタノールして溶解した後に減圧濃縮を行い、得られた結晶を減圧下、乾燥することで表題化合物を精製することなく 4 g (2 工程 27%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.81 (3H, s), 5.83 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.55\text{ Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J=8.55\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=1.22, 7.32\text{ Hz}$ ), 8.40 (1H, s), 9.23 (1H, s), 9.31 (1H, d,  $J=7.32\text{ Hz}$ ) .

EI/MS;  $m/z$ : 379 ( $M^++1$ ) .

(F) *N*8—[4—(*tert*-ブチル)—1, 3-チアゾール-2-イル]—4-オキソ-3—(2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)—4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-8-カルボキサミド

3—[2—(4-メトキシベンジル)—2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]—4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-8-カルボキシリック アシッド 40 mg (0.114 mmol) にジメチルホルムアミド 2 ml、4—(*tert*-ブチル) 1, 3-チアゾール-2-アミン 20 mg (0.125 mmol)、1-ハイドロキシベンゾトリアゾール 20 mg (0.136 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 21 mg (0.170 mmol) を室温に加えた後、1-エチル-3—(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 35 mg (0.170 mmol) を室温下に加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応溶液に 1 規定塩酸 3 ml を室温下滴下し、析出した黄色の結晶をろ過、水にて洗浄した。結晶をクロロホルム、エタノールに溶解し、減圧濃縮、乾燥することで精製することなく黄色の結晶である表題化合物を得た。これをアニソール 0.2 ml、トリフルオロ酢酸 5 ml に溶解し、5 時間室温にて攪拌後、水を加え、析出した黄色の結晶をろ過、水にて結晶を洗浄し、得られた結晶はクロロホルム、エタノールにて溶解、減圧濃縮した。この粗結晶にエタノールを加え、ろ過し、結晶をジエチルエーテルにて洗浄することで黄色の結晶である表題化合物を 28 mg (2 工程 67%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.38 (9H, s), 6.66 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ), 8.57 (1H, s), 9.38 (1H, d,  $J=8.30\text{ Hz}$ ), 9.39 (1H, s) .

EI/MS; m/z: 397 ( $M^+ + 1$ ).

実施例 11: N8-[4-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-オキソ-3-(2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-8-カルボキサミド

(A) 2-ブプロモ-1-(4-ピリジル)-1-エタノン

4-アセチルピリジン 3.62 g (29.9 mmol) に酢酸 30 ml、47% 臭化水素酸 5.3 ml を室温にて加え、続いて臭素 1.6 ml を 5 分間隔にて 4 回に分けて滴下した。室温にて 2 時間 30 分攪拌した後、臭素 1.6 ml を追加し、さらに 20 時間室温にて攪拌した。反応溶液をろ過し、得られた結晶をジエチルエーテルにて洗浄、乾燥することで精製することなく橙色の結晶である表題化合物を臭化水素の塩として 12.43 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.73 (2H, dd,  $J=1.21, 28.76\text{ Hz}$ ), 8.26 (2H, d,  $J=6.83\text{ Hz}$ ), 8.89 (2H, d,  $J=6.83\text{ Hz}$ ).

EI/MS; m/z: 279 ( $M^+ - 1$ ).

(B) 4-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-アミン

2-ブプロモ-1-(4-ピリジル)-1-エタノン 1 g (3.56 mmol) を実施例 8: (A) と同様の方法を用いて反応を行い、表題化合物を 410 mg (65%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.26 (1H, s), 7.80 (2H, d,  $J=6.35\text{ Hz}$ ), 8.50 (2H, d,  $J=6.35\text{ Hz}$ ).

EI/MS; m/z: 176 ( $M^+ - 1$ ).

(C) N8-[4-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-オキソ-3-(2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-8-カルボキサミド

3-[2-(4-メトキシベンジル)-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-8-カルボキシリク アシッド 120 mg (0.32 mmol) および、4-(4-ピリジル)-1, 3-チアゾール-2-アミン 62 mg (0.35 mmol) を用いて実施例 10: (F) と同様の方法にて反応を行い、橙色の結晶である表題化合物を 35.7 mg (2 工程 27%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.03 (3H, m), 8.29 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=0.977\text{ Hz}$ ), 8.73 (2H, d,  $J$



=5.62 Hz), 9.29 (1H, s), 9.32 (1H, d, J=6.54 Hz).

ES-MS; m/z: 418 ( $M^+ + 1$ ).

IR (cm<sup>-1</sup>): 1668, 1633, 1567, 1492, 1288.

実施例12: N8-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-オキソ-3-(2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-8-カルボキサミド

3-[2-(4-メトキシベンジル)-2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-8-カルボキシリク アシッド60mg (0.16mmol) および2-アミノベンゾチアゾール30mg (0.17mmol) を用いて実施例10: (F) と同様の方法を用いて反応を行い、橙色の化合物を2mg (2工程3%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.39 (1H, t, J=7.57 Hz), 7.52 (1H, t, J=7.57 Hz), 7.78 (1H, d, J=7.57 Hz), 8.05 (2H, d, J=7.57 Hz), 8.61 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.31 (1H, d, J=7.57 Hz).

ES-MS; m/z: 391 ( $M^+ + 1$ ).

実施例13: N8-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-2-(4-メチルピペラジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-8-カルボキサミド

N8-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-8-カルボキサミド40mg (0.12mmol) を用いて実施例9: (A) と同様の方法を用いて反応を行い、得られた化合物に4規定塩酸-ジオキサン溶液2ml を加え攪拌し、表題化合物である塩酸塩を12mg (24%) 得た。

フリー体のNMR、およびMass:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.94 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.23 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.50 (4H, t, J=5.13 Hz), 3.57 (1H, qu, J=8.30 Hz), 3.72 (4H, brd), 5.68 (1H, s), 6.63 (1H, s), 7.30 (1H, dd, J=1.95, 7.32 Hz), 7.80 (1H, s), 8.95 (1H, d, J=7.32 Hz).

EI/MS; m/z: 425 ( $M^+ + 1$ ).

実施例 14 : *N*8-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-4-オキソ-3-(2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-8-カルボキサミド

(A) *N*8-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-3-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-8-カルボキサミド

3-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-8-カルボキシリック アシッド 250 mg (0.66 mmol) をジメチルホルムアミド 6 ml に溶解し、*N,N*-カルボニルビス-1*H*-イミダゾール (以下 CDI と省略) 160 mg (0.991 mmol) を加え 90℃ にて加熱攪拌した。1 時間 30 分後 CDI 170 mg 追加し、更に 1 時間攪拌後 170 mg の CDI を追加した。更に 2 時間攪拌した後反応溶液を室温に戻し、4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-アミン臭素酸塩 1.32 mmol を加え、室温にて 2 時間 30 分攪拌した。反応溶液に 2 規定の塩酸を 7 ml 加え、析出した結晶をろ過、水で洗浄した。得られた黄色の結晶をクロロホルムに溶解し、飽和食塩水にて洗浄、集めた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮を行うことで精製することなく黄色の結晶である表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1.34 (6H, d, J=6.83 Hz), 3.00 (1H, qu, J=6.83 Hz), 3.80 (3H, s), 5.85 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8.78 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.78 Hz), 8.04 (1H, dd, J=1.46, 7.56 Hz), 8.50 (1H, s), 9.20 (1H, s), 9.34 (1H, d, J=7.56 Hz).

EI/MS ; m/z : 503 (M<sup>+</sup>+1).

(B) *N*8-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-4-オキソ-3-(2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-8-カルボキサミド

*N*8-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-3-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-8-カルボキサミド 330 mg (0.66 mmol) にトリフルオロ酢酸 10 ml を室温下加え、3 日間攪拌した。反応溶液を氷水に注ぎ析出した黄色の結晶をろ過、水で洗浄したのちにクロロホルム、エタノールに溶解、減圧濃縮した。得られた黄色の

結晶を少量のエタノールに混濁させ、結晶をろ過、ジエチルエーテルにて洗浄することで黄色の結晶である表題化合物を54mg (2工程21%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, d,  $J=6.84\text{Hz}$ ), 2.93 (1H, m), 6.90 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.29 (1H, d,  $J=7.08\text{Hz}$ ).

ES-MS;  $m/z$ : 383 ( $M^++1$ ).

実施例15: (E)-3-(2-{3-[ (アミノカルボニル) オキシ] ピペリジノ}-8-{ [(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ] カルボニル}-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル)-2-プロペノイック アシッド

(A) 1-(8-{ [(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ] カルボニル}-3-ホルミル-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-イル)-3-ピペリジルホルメート

N8-(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-2-(3-ヒドロキシピペリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-8-カルボキサミド 85mg (0.20mmol) を実施例7: (F) と同様の方法にて反応を行い、表題化合物を21mg (22%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.92-2.41 (10H, m), 3.58-3.68 (3H, m), 3.93 (2H, m), 5.10 (1H, m), 6.61 (1H, s), 7.39 (1H, dd,  $J=1.95, 7.31\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=1.95\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, s), 8.89 (1H, d,  $J=7.31\text{Hz}$ ), 10.14 (1H, s).

EI/MS;  $m/z$ : 482 ( $M^++1$ ).

(B) *tert*-ブチル (E)-3-[8-{ [(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ] カルボニル}-2-(3-ホルミルオキシピペリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル)-2-プロペノエート

1-(8-{ [(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ] カルボニル}-3-ホルミル-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-イル)-3-ピペリジルホルメート 36mg (0.075mmol) を実施例1: (J) と同様の方法を用いて反応を行い、得られた反応溶液を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 30:1) にて精製し、橙色の結晶である表題化合物をトリフェニルホスフ

インオキサイドの混合物質として35mg得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 1.94–2.00 (6H, m), 2.23–2.34 (4H, m), 3.57–3.83 (5H, m), 5.15 (1H, m), 6.62 (1H, s), 7.09 (1H, d,  $J=15.63\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=1.71, 7.32\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=15.63\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.98 (1H, d,  $J=7.32\text{Hz}$ ).

(C) *tert*-ブチル (E)-3-[8-{[(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ] カルボニル}-2-(3-ヒドロキシペリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル]-2-プロペノエート

*tert*-ブチル (E)-3-[8-{[(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ] カルボニル}-2-(3-ホルミルオキシペリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル]-2-プロペノエート35mg (0.060mmol) を実施例1: (K) と同様の方法を用いて反応を行い、得られた粗結晶を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=40:1) にて精製し、黄色の結晶である表題化合物を16mg (2工程40%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (9H, s), 1.72–2.07 (6H, m), 2.17–2.38 (4H, m), 3.60 (4H, m), 3.80 (1H, m), 4.02 (1H, m), 6.61 (1H, s), 7.10 (1H, d,  $J=15.60\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=1.71, 7.31\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=15.60\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, s), 9.00 (1H, d,  $J=7.31\text{Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 552 ( $M^++1$ ).

(D) *tert*-ブチル (E)-3-(2-{3-[(アミノカルボニル) オキシ] ペリジノ}-8-{[(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ] カルボニル}-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル)-2-プロペノエート

*tert*-ブチル (E)-3-[8-{[(4-シクロブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アミノ] カルボニル}-2-(3-ヒドロキシペリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル]-2-プロペノエート16mg (0.029mmol) を酢酸エチル3ml に溶解し、氷冷下、イソシアン酸トリクロロアセチル10 $\mu$ lを加え、1時間0℃

にて攪拌した後、イソシアン酸トリクロロアセチル  $10 \mu\text{l}$  を追加し、30分さらに攪拌後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣にメタノール  $2 \text{ ml}$ 、水  $0.2 \text{ ml}$ 、ギ酸ナトリウム  $12 \text{ mg}$  を室温下加え、7時間室温にて攪拌した。反応溶液を減圧濃縮、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 30 : 1）にて精製し、表題化合物を  $20 \text{ mg}$  得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.51 (9H, s), 1.90–2.36 (10H, m), 3.36–3.77 (4H, m), 4.04 (1H, m), 4.92 (1H, m), 6.62 (1H, s), 7.10 (1H, d,  $J=15.38 \text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=7.57 \text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=15.38 \text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, s), 9.00 (1H, d,  $J=7.57 \text{ Hz}$ ) .  
 $\text{EI/MS}$ ;  $m/z$  : 595 ( $\text{M}^+ + 1$ ) .

(E) (E) - 3 - (2 - {3 - [ (アミノカルボニル) オキシ] ピペリジノ} - 8 - { [ (4 - シクロブチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) アミノ] カルボニル} - 4 - オキソ - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 2 - プロペノイック アシッド

*tert*-ブチル (E) - 3 - (2 - {3 - [ (アミノカルボニル) オキシ] ピペリジノ} - 8 - { [ (4 - シクロブチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) アミノ] カルボニル} - 4 - オキソ - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - イル) - 2 - プロペノエート  $20 \text{ mg}$  ( $0.034 \text{ mmol}$ ) に4規定塩酸 - ジオキサン混合溶液  $1.5 \text{ ml}$  を室温にて加え、2時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 10 : 1）にて精製し、黄色の結晶である表題化合物を  $9 \text{ mg}$  (2工程 58%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 1.68 (2H, m), 1.94–2.10 (4H, m), 2.23 (2H, m), 2.38 (2H, m), 3.39–3.72 (4H, m), 3.98 (1H, dd,  $J=5.86, 11.70 \text{ Hz}$ ), 4.86 (1H, m), 6.64 (1H, s), 7.10 (1H, d,  $J=15.63 \text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=7.32 \text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=15.63 \text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, s), 8.96 (1H, d,  $J=7.32 \text{ Hz}$ ) .

$\text{ES-MS}$ ;  $m/z$  : 539 ( $\text{M}^+ + 1$ ) .

実施例 16 : 2 - {8 - [2 - (4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) エチル] - 2 - モルホリノ - 4 - オキソ - 4H - ピリド [1, 2 - a]

ピリミジン-3-イル}-1-シクロプロパンカルボキシリク アシッド  
(A) 3-[ (E)-3-ヒドロキシ-1-プロペニル]-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-モルホリノ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン

テトラヒドロフラン8mlに溶解した (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド222.7mg (0.49mmol) にトリエチルアミン342 $\mu$ l、クロロギ酸エチル141 $\mu$ lを-20℃にて加えたのち室温にて1時間攪拌、続いて水素化ホウ素ナトリウム水溶液 (0.8M) 4mlを室温にて加えた。反応が終了するまで水素化ホウ素ナトリウム水溶液を随時追加し、反応終了をTLCにて確認した後に水を加え、クロロホルム、クロロホルム:メタノール=10:1にて抽出、集めた有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=100:1→60:1→30:1) にて精製し、表題化合物を81mg (37%)、原料を82mgを回収した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29 (6H, d, J=6.83Hz), 3.07 (1H, qu, J=6.83Hz), 3.19 (2H, t, J=7.80Hz), 3.36 (2H, t, J=7.80Hz), 3.53 (4H, t, J=4.88Hz), 3.80 (4H, t, J=4.88Hz), 4.35 (2H, d, J=5.85Hz), 6.44 (1H, d, J=15.60Hz), 6.72 (1H, s), 6.83 (1H, dd, J=1.95, 7.31Hz), 7.00 (1H, dt, J=5.85, 15.60Hz) 7.21 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=7.31Hz).

EI/MS; m/s: 441 (M<sup>+</sup>+1).

(B) 3-[2-(ヒドロキシメチル) シクロプロピル]-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-モルホリノ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン

3-[ (E)-3-ヒドロキシ-1-プロペニル]-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-モルホリノ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン81mg (0.18mmol) にジクロロメタン3ml、ジエチル亜鉛ヘキサン溶液 (1.02M) 270 $\mu$ l (0.275mmol) を加え、続いてヨードメタン30 $\mu$ l (0.366mmol) を室温にて滴下した。2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液にて反応を終了し、クロロホルム抽出、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮

した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝15：1）にて精製し、表題化合物を61mg（73%）得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (1H, m), 1.04 (2H, m), 1.29 (6H, d,  $J=6.84\text{Hz}$ ), 1.52 (1H, dt,  $J=5.62, 7.57\text{Hz}$ ), 3.07 (1H, qu,  $J=6.84\text{Hz}$ ), 3.17 (2H, t,  $J=7.32\text{Hz}$ ), 3.35 (2H, t,  $J=7.32\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, m), 3.84 (6H, m), 4.12 (1H, d,  $J=9.52\text{Hz}$ ), 4.68 (1H, brd), 6.73 (1H, s), 6.78 (1H, dd,  $J=1.71, 7.32\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, s), 8.80 (1H, d,  $J=7.32\text{Hz}$ ).

EI/MS;  $m/s$ : 455 ( $M^++1$ ).

(C) 2- {8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} -1-シクロプロパンカルボキシリック アシッド

アセトン10mlに溶解した3- [2- (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] -8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-モルホリノ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン55mg (0.121mmol) に氷冷下、Jones試薬130 $\mu$ l (0.363mmol) を滴下し、2時間攪拌した。その後さらに165 $\mu$ lのJones試薬を追加、2時間攪拌後、飽和チオ硫酸ナトリウムにて反応を終了し、クロロホルム抽出、硫酸マグネシウムにて乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）にて精製し、黄色の結晶である表題化合物を2.2mg（4%）得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=7.07\text{Hz}$ ), 1.35 (1H, dt,  $J=4.39, 7.80\text{Hz}$ ), 1.63 (1H, dt,  $J=4.39, 8.53\text{Hz}$ ), 1.85 (1H, dt,  $J=3.90, 8.53\text{Hz}$ ), 2.34 (1H, dt,  $J=3.90, 7.80\text{Hz}$ ), 3.07 (1H, qu,  $J=7.07\text{Hz}$ ), 3.18 (2H, t,  $J=7.07\text{Hz}$ ), 3.35 (2H, t,  $J=7.07\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, m), 3.77 (6H, m), 6.72 (1H, s), 6.80 (1H, dd,  $J=1.46, 7.31\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, s), 8.81 (1H, d,  $J=7.31\text{Hz}$ ).

EI/MS;  $m/s$ : 469 ( $M^++1$ ).

実施例 17: (E) - 3 - { 8 - ( { [ 4 - ( *tert*-ブチル) - 1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ } カルボニル) - 2 - [ (3*R*) - 3-ヒドロキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル] - 4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル } - 2-プロペノイック アシッド

(A) *N*8 - [ 4 - ( *tert*-ブチル) - 1, 3-チアゾール-2-イル] - 2 - [ (3*R*) - 3-ヒドロキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル] - 4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-8-カルボキサミド

*N*8 - [ 4 - ( *tert*-ブチル) - 1, 3-チアゾール-2-イル] - 2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-2*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-8-カルボキサミド 300 mg (0.871 mmol) および (R) - (+) - 3-ヒドロキシピペリジン 530 mg (5.226 mmol) を用いて実施例 8: (E) と同様の方法を用いて反応を行い、表題化合物を 241.8 mg (65%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.34 (9H, s), 1.57 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.96 (2H, m), 3.61 (3H, m), 3.90 (2H, m), 5.69 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J=1.71, 7.32 Hz), 7.76 (1H, s), 8.86 (1H, d, J=7.32 Hz).

EI/MS; m/z: 428 (M<sup>+</sup>+1).

(B) (3*R*) - 1 - [ 8 - ( { [ 4 - ( *tert*-ブチル) - 1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ } カルボニル) - 3-ホルミル-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-イル] ヘキサヒドロ-3-ピリジニル ホルメート

*N*8 - [ 4 - ( *tert*-ブチル) - 1, 3-チアゾール-2-イル] - 2 - [ (3*R*) - 3-ヒドロキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル] - 4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-8-カルボキサミド 295 mg (0.690 mmol) およびオキシ塩化リン 130 μl (1.38 mmol) を用いて実施例 7: (F) と同様の方法を用いて反応を行い、表題化合物を 277 mg (68%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.34 (9H, s), 1.70 (1H, m), 1.87-2.03 (3H, m), 3.66 (2H, m), 3.91 (2H, m), 5.09 (1H, brd), 6.58 (1H, s), 7.52 (1H, dd, J=1.71, 7.32 Hz), 7.96 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=7.32 Hz), 10.14 (1H, s).

EI/MS; m/z: 484 (M<sup>+</sup>+1).



(C) *tert*-ブチル (E)-3-{8-([4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ) カルボニル)-2-[(3*R*)-3-ホルミルオキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート

(3*R*)-1-[8-([4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ) カルボニル)-3-ホルミル-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-2-イル] ヘキサヒドロ-3-ピリジニルホルメート 277 mg (0.5723 mmol) を実施例 1: (J) と同様の方法を用いて反応を行い、得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=100:1→70:1→50:1) にて精製し、茶色の油状物質である表題化合物を副成生物との混合物として 559 mg (100% 以上) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28 (9H, s), 1.53 (9H, s), 1.71-1.97 (4H, m), 3.46-3.73 (4H, m), 5.09 (1H, brd), 6.56 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=15.60 Hz), 7.64 (1H, dd, J=1.95, 7.31 Hz), 7.65 (1H, d, J=15.60 Hz), 8.01 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.82 (1H, d, J=7.31 Hz).

EI/MS; m/z: 580 (M<sup>+</sup>-1).

(D) *tert*-ブチル (E)-3-{8-([4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ) カルボニル)-2-[(3*R*)-3-ヒドロキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート

*tert*-ブチル (E)-3-{8-([4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ) カルボニル)-2-[(3*R*)-3-ホルミルオキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート 559 mg (0.961 mmol) を実施例 1: (K) と同様の方法を用いて反応を行い、橙色の油状物質である表題化合物を 368 mg (69%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32 (9H, s), 1.52 (9H, s), 1.77-1.90 (4H, m), 3.54-3.73 (4H, m), 4.01 (1H, brd), 6.54 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=15.63 Hz), 7.64 (1H, dd, J=1.95, 7.32 Hz), 7.65 (1H, d, J=15.63 Hz), 8.00 (1H, s), 8.84 (1H, d, J=7.32 Hz).

(E) (E) - 3 - { 8 - ( { [ 4 - ( *tert*-ブチル ) - 1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ } カルボニル ) - 2 - [ ( 3*R* ) - 3-ヒドロキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル] - 4-オキソ-4*H*-ピリド [ 1, 2-*a* ] ピリミジン-3-イル } - 2-プロベノイック アシッド

トリフェニルホスフィンオキサイドを混合物として含んでいる *tert*-ブチル (E) - 3 - { 8 - ( { [ 4 - ( *tert*-ブチル ) - 1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ } カルボニル ) - 2 - [ ( 3*R* ) - 3-ヒドロキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル] - 4-オキソ-4*H*-ピリド [ 1, 2-*a* ] ピリミジン-3-イル } - 2-プロベノエート 140 mg ( 0. 253 mmol ) を実施例 15 : (E) と同様の方法を用いて反応を行い、橙色の結晶である表題化合物を 42 mg ( 33% ) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1. 36 (9H, s), 1. 61 (2H, m), 1. 92 (1H, m), 2. 06 (1H, m), 3. 21 (1H, dd, J = 8. 55, 12. 94 Hz), 3. 36 (1H, m), 3. 86 (2H, m), 4. 10 (1H, d, J = 12. 94 Hz), 6. 68 (1H, s), 7. 05 (1H, d, J = 15. 63 Hz), 7. 60 (1H, dd, J = 1. 95, 7. 32 Hz), 7. 61 (1H, d, J = 15. 63 Hz), 8. 05 (1H, s), 8. 95 (1H, d, J = 7. 32 Hz).

ES-MS ; m/s : 498 (M<sup>+</sup>+1).

実施例 18 : (E) - 3 - [ 2 - { ( 3*R* ) - 3 - [ ( アミノカルボニル ) オキシ ] ヘキサヒドロ-1-ピリジニル } - 8 - ( { [ 4 - ( *tert*-ブチル ) - 1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ } カルボニル ) - 4-オキソ-4*H*-ピリド [ 1, 2-*a* ] ピリミジン-3-イル ] - 2-プロベノイック アシッド

(A) *tert*-ブチル (E) - 3 - [ 2 - { ( 3*R* ) - 3 - [ ( アミノカルボニル ) オキシ ] ヘキサヒドロ-1-ピリジニル } - 8 - ( { [ 4 - ( *tert*-ブチル ) - 1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ } カルボニル ) - 4-オキソ-4*H*-ピリド [ 1, 2-*a* ] ピリミジン-3-イル ] - 2-プロベノエート

*tert*-ブチル (E) - 3 - { 8 - ( { [ 4 - ( *tert*-ブチル ) - 1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ } カルボニル ) - 2 - [ ( 3*R* ) - 3-ヒドロキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル] - 4-オキソ-4*H*-ピリド [ 1, 2-*a* ] ピリミジン-3-イル } - 2-プロベノエート 240 mg ( 0. 436 mmol ) を実施例 15 : (D) と同様の方法を用いて反応を行い、橙色の油状の化合物を 254 mg ( 98% ) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.69–2.17 (4H, m), 3.34 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.87 (1H, m), 4.93 (1H, br d), 6.60 (1H, s), 7.07 (1H, d,  $J=15.63\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=1.95, 7.33\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=15.63\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, s), 8.96 (1H, d,  $J=7.33\text{Hz}$ ).

(B) (E)–3–[2–{(3*R*)–3–[(アミノカルボニル)オキシ]ヘキサヒドロ–1–ピリジニル}–8–{( [4–(*tert*–ブチル)–1, 3–チアゾール–2–イル] アミノ) カルボニル)–4–オキソ–4*H*–ピリド [1, 2–a] ピリミジン–3–イル]–2–プロペノイック アシッド

副成生物を含んでいる *tert*–ブチル (E)–3–[2–{(3*R*)–3–[(アミノカルボニル)オキシ]ヘキサヒドロ–1–ピリジニル}–8–{( [4–(*tert*–ブチル)–1, 3–チアゾール–2–イル] アミノ) カルボニル)–4–オキソ–4*H*–ピリド [1, 2–a] ピリミジン–3–イル]–2–プロペノエート 254 mg (0.426 mmol) を実施例 15:

(E) と同様の方法を用いて反応を行い、橙色の結晶である表題化合物を 51 mg (22%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.35 (9H, s), 1.68 (1H, m), 1.94 (3H, m), 3.46 (1H, m), 3.66 (3H, m), 3.98 (1H, dd,  $J=4.88, 13.43\text{Hz}$ ), 4.87 (1H, s), 6.63 (1H, s), 7.10 (1H, d,  $J=15.63\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=1.95, 7.33\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=15.63\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, s), 8.96 (1H, d,  $J=7.33\text{Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 541 ( $M^++1$ ).

実施例 19: (E)–3–[2–{(3*S*)–3–[(アミノカルボニル)オキシ]ヘキサヒドロ–1–ピリジニル}–8–{( [4–(*tert*–ブチル)–1, 3–チアゾール–2–イル] アミノ) カルボニル)–4–オキソ–4*H*–ピリド [1, 2–a] ピリミジン–3–イル]–2–プロペノイック アシッド

(A) N8–[4–(*tert*–ブチル)–1, 3–チアゾール–2–イル]–2–[(3*S*)–3–ヒドロキシヘキサヒドロ–1–ピリジニル]–4–オキソ–4*H*–ピリド [1, 2–a] ピリミジン–8–カルボキサミド

N8-[4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-2, 4-ジオキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-8-カルボキサミド600mg (1.74mmol) および(S)-(-)-3-ヒドロキシペリジン塩酸塩360mg (2.61mmol)を用いて実施例8:(E)と同様の方法を用いて反応を行い、表題化合物を463mg (62%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (9H, s), 1.59 (1H, br d), 1.73-1.99 (3H, m), 3.61 (3H, m), 3.93 (2H, m), 5.71 (1H, s), 6.61 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J=7.32\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, s), 8.89 (1H, d,  $J=7.32\text{Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 428 ( $M^++1$ ).

(B) (3S)-1-[8-( { [4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ } カルボニル)-3-ホルミル-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-2-イル]ヘキサヒドロ-3-ピリジニルホルメート

N8-[4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-2-[ (3S)-3-ヒドロキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-8-カルボキサミド463mg (1.08mmol) およびオキシ塩化リン0.3ml (3.25mmol)を用いて実施例7:(F)と同様の方法を用いて反応を行い、精製することなく表題化合物をジメチルホルムアミドを含んでいる物質として600mg (100%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (9H, s), 1.72 (1H, m), 1.89-2.04 (3H, m), 3.68 (2H, m), 3.92 (2H, d,  $J=3.90\text{Hz}$ ), 5.09 (1H, br d), 6.59 (1H, s), 7.47 (1H, dd,  $J=1.95, 7.31\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.88 (1H, d,  $J=7.31\text{Hz}$ ), 10.14 (1H, s).

(C) *tert*-ブチル (E)-3-{8-( { [4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ } カルボニル)-2-[ (3S)-3-ホルミルオキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル]-2-プロペノエート

(3S)-1-[8-( { [4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール

ル-2-イル] アミノ} カルボニル) -3-ホルミル-4-オキシ-4H-ピリド [1, 2-a] ビリミジン-2-イル] ヘキサヒドロ-3-ビリジニルホルメート 524 mg (1.083 mmol) を実施例 1: (J) と同様の方法を用いて反応を行い、得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロホルム→クロロホルム: メタノール=100:1→70:1→50:1)にて精製し、茶色の油状物質である表題化合物を副成生物との混合物として 742 mg (100%以上) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (9H, s), 1.53 (9H, s), 1.68-2.03 (4H, m), 3.48-3.71 (4H, m), 5.10 (1H, m), 6.57 (1H, s), 7.09 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7.64 (1H, dd,  $J=1.95, 7.32$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J=15.63$  Hz), 7.99 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.85 (1H, d,  $J=7.32$  Hz).  
EI/MS;  $m/z$ : 580 ( $M^+-1$ ).

(D) *tert*-ブチル (E)-3-{8-([4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ} カルボニル) -2-[(3*S*)-3-ヒドロキシヘキサヒドロ-1-ビリジニル]-4-オキシ-4H-ピリド [1, 2-a] ビリミジン-3-イル} -2-プロペノエート

*tert*-ブチル (E)-3-{8-([4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ} カルボニル) -2-[(3*S*)-3-ホルミルオキシヘキサヒドロ-1-ビリジニル]-4-オキシ-4H-ピリド [1, 2-a] ビリミジン-3-イル} -2-プロペノエート 630 mg (1.083 mmol) を実施例 1: (K) と同様の方法を用いて反応を行い、橙色の油状物質である表題化合物を 439 mg (73%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (9H, s), 1.52 (9H, s), 1.78-1.90 (4H, m), 3.54 (2H, brd), 3.65-3.74 (2H, m), 4.02 (1H, brd), 6.53 (1H, s), 7.03 (1H, d,  $J=15.60$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=7.31$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J=15.60$  Hz), 7.99 (1H, s), 8.84 (1H, d,  $J=7.31$  Hz).  
EI/MS;  $m/z$ : 554 ( $M^++1$ ).

(E) *tert*-ブチル (E)-3-[2-{(3*S*)-3-[(アミノカルボニル) オキシ] ヘキサヒドロ-1-ビリジニル}-8-([4-(*tert*-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ} カルボニル) -4

ーオキシソ－4H－ピリド [1, 2-a] ピリミジン－3－イル]－2－プロペノエート

*tert*－ブチル (E)－3－{8－({[4－(*tert*－ブチル)－1, 3－チアゾール－2－イル] アミノ} カルボニル)－2－[(3*S*)－3－ヒドロキシヘキサヒドロ－1－ピリジニル]－4－オキシソ－4H－ピリド [1, 2-a] ピリミジン－3－イル]－2－プロペノエート 140mg (0.2529mmol) を実施例 15 : (D) と同様の方法を用いて反応を行い、橙色の油状の化合物を 131mg (87%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.30 (9H, s), 1.49 (9H, s), 1.70–2.00 (4H, m), 3.35 (1H, m), 3.54 (1H, d,  $J=12.43\text{Hz}$ ), 3.67 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.92 (1H, brd), 6.60 (1H, s), 7.05 (1H, d,  $J=15.60\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=1.95, 7.31\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=15.60\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, s), 8.97 (1H, d,  $J=7.31\text{Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$  : 597 ( $M^++1$ ).

(F) (E)－3－[2－{(3*S*)－3－[(アミノカルボニル) オキシ]ヘキサヒドロ－1－ピリジニル}－8－({[4－(*tert*－ブチル)－1, 3－チアゾール－2－イル] アミノ} カルボニル)－4－オキシソ－4H－ピリド [1, 2-a] ピリミジン－3－イル]－2－プロペノイック アシッド

副成生物を含んでいる *tert*－ブチル (E)－3－[2－{(3*S*)－3－[(アミノカルボニル) オキシ]ヘキサヒドロ－1－ピリジニル}－8－({[4－(*tert*－ブチル)－1, 3－チアゾール－2－イル] アミノ} カルボニル)－4－オキシソ－4H－ピリド [1, 2-a] ピリミジン－3－イル]－2－プロペノエート 131mg (0.219mmol) を実施例 15 :

(E) と同様の方法を用いて反応を行い、橙色の結晶である表題化合物を 40mg (34%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 1.35 (9H, s), 1.68 (1H, m), 1.93 (3H, m), 3.49 (1H, m), 3.69 (2H, m), 3.96 (1H, dd,  $J=5.36, 12.92\text{Hz}$ ), 4.86 (1H, brd), 6.62 (1H, s), 7.11 (1H, d,  $J=15.60\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=1.95, 7.56\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=15.60\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, s), 8.96 (1H, d,  $J=7.56\text{Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$  : 541 ( $M^++1$ ).

実施例20: (E)-3-{8-([4-(tert-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ)カルボニル}-2-[(3S)-3-ヒドロキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

トリフェニルホスフィンオキサイドを混合物として含んでいるtert-ブチル(E)-3-{8-([4-(tert-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ)カルボニル}-2-[(3S)-3-ヒドロキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート50mg(0.090mmol)を  
実施例15: (E)と同様の方法を用いて反応を行い、橙色の結晶である表題化合物を17mg(38%)得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.39 (9H, s), 1.65 (2H, m), 1.92 (1H, m), 2.04 (1H, m), 3.82-4.03 (5H, m), 6.62 (1H, s), 7.07 (1H, d,  $J=15.43\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=7.35\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=15.43\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, s), 8.95 (1H, d,  $J=7.35\text{Hz}$ ).  
ES-MS;  $m/z$ : 498 ( $M^++1$ ).

実施例21: (E)-3-{2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)テトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

tert-ブチル(E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペネート(31.4mg, 0.053mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、(3R)-(+)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン(30.1mg, 0.26mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣をプレパラティブTLC(クロロホルム:メタノール=10:1, v/v)にて精製し、黄色油状物16.8mgを得た。

これに4規定塩酸ジオキササン溶液(2ml)を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣をプレパラティブTLC(クロロホルム:メタノール=10:1, v/v)にて精製し、残渣をジオキササンより凍結乾燥して、黄色粉末として表題化合物(11.3mg, 44.5%, 2工程)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.68-1.80 (1H, m), 2.03-2.15 (1H, m), 2.1

9 (6H, s), 2.62-2.75 (1H, m), 2.92-3.01 (1H, m), 3.14 (2H, t, J=7.7 Hz), 3.49-3.58 (1H, m), 3.62-3.78 (3H, m), 6.79 (1H, d, J=15.1 Hz), 7.07 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J=7.3, 1.7 Hz), 7.22 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=15.1 Hz), 8.72 (1H, d, J=7.3 Hz).

ESI/MS; m/z: 482 (MH<sup>+</sup>).

EI/MS; m/z: 481 (M<sup>+</sup>).

FAB/MS; m/z: 482 (MH<sup>+</sup>).

H-R FAB/MS: Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 482.226. Found: 482.2230.

同様にして、以下の2位置換基を変換した化合物を合成した。

実施例22: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-[3-(オキシメチル)ピペリジノ]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.15-1.32 (2H, m), 1.52-1.83 (5H, m), 2.85 (1H, t, J=11.4 Hz), 2.90-3.10 (2H, m), 3.16 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.85 (1H, brd, J=11.8 Hz), 4.01 (1H, brd, J=12.0 Hz), 4.56 (1H, brs), 6.85 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.07 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J=7.3 Hz), 7.28 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=15.7 Hz), 8.75 (1H, d, J=7.1 Hz).

ESI/MS; m/z: 483 (MH<sup>+</sup>).

FAB/MS; m/z: 483 (MH<sup>+</sup>), 505 (M<sup>+</sup>+Na).

Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S·5/4H<sub>2</sub>O: C, 50.45; H, 6.49; N, 11.09. Found: C, 50.35; H, 6.16; N, 10.68.

実施例23: (E)-3-{2-[2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ]-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20 (6H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.91-3.02 (2H, m), 3.12-3.22 (4H, m), 3.42-3.67 (2H, m), 3.75-3.82 (1H, m), 3.87-3.97 (2H, m), 4.77-4.82 (1H, m), 6.87 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, s), 7.20 (1H, dd,  $J=7.3, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, s), 7.46 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 8.79 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 11.88 (1H, br s).

ESI/MS;  $m/z$ : 485 ( $\text{MH}^+$ ).

FAB/MS;  $m/z$ : 485 ( $\text{MH}^+$ ).

H-RFAB/MS: Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ : 485.1859. Found: 485.1862.

実施例24: (E)-3-{2-(3-ヒドロキシテトラヒドロ-1H-1-ピロリル)-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.78-2.00 (2H, m), 2.92-3.02 (1H, m), 3.10-3.18 (3H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.78-2.92 (2H, m), 4.39-4.46 (1H, m), 5.00 (1H, br d,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=7.3, 0.7\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ ), 8.70 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 436 ( $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$ ).

FAB/MS;  $m/z$ : 455 ( $\text{MH}^+$ ), 477 ( $\text{M}^++\text{Na}$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 455.1753. Found: 455.1753.

実施例25: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-[(3-ビリジルメチル)アミノ]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.19 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.90-3.10 (1H, m), 3.13 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ),

4. 69 (2H, d,  $J=5.9$  Hz), 7. 06 (1H, s), 7. 10 (1H, dd,  $J=7.3, 2.0$  Hz), 7. 13 (1H, d,  $J=14.9$  Hz), 7. 21 (1H, s), 7. 32 (1H, dd,  $J=7.8, 4.9$  Hz), 7. 74 (1H, d,  $J=14.9$  Hz), 7. 75 (1H, brs), 8. 32-8. 39 (1H, m), 8. 40-8. 47 (1H, m), 8. 58-8. 62 (1H, m), 8. 73 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 11. 82 (1H, brs).

EI/MS;  $m/z$ : 431 ( $M^+ - CO_2$ ).

FAB/MS;  $m/z$ : 476 ( $MH^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $C_{25}H_{25}N_5O_3S$ : 476. 1756. Found: 476. 1757.

実施例 26: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-(3-ヒドロキシピペリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 19 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1. 30-1. 48 (1H, m), 1. 48-1. 62 (1H, m), 1. 73-1. 88 (1H, m), 1. 88-1. 98 (1H, m), 2. 92-3. 01 (2H, m), 3. 10-3. 21 (3H, m), 3. 37 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3. 54-3. 65 (1H, m), 3. 65-3. 75 (1H, m), 3. 84-3. 92 (1H, m), 3. 85-3. 63 (1H, m), 6. 85 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 7. 07 (1H, s), 7. 15 (1H, dd,  $J=7.4, 1.7$  Hz), 7. 28 (1H, brs), 7. 42 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 8. 75 (1H, d,  $J=7.4$  Hz). FAB/MS;  $m/z$ : 469 ( $MH^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $C_{24}H_{28}N_4O_4S$ : 469. 1910. Found: 469. 1927.

実施例 27: (E)-3-{2-[(3R)-3-アミノテトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 21 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2. 00-2. 10 (1H, m), 2. 17-2. 27 (1H, m), 2. 93-3. 03 (1H, m), 3. 16 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3. 65

-3.75 (2H, m), 3.84-3.98 (3H, m), 6.86 (1H, d,  $J=15.2$  Hz), 7.09 (1H, s), 7.13 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.25 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J=15.2$  Hz), 8.13-7.28 (2H, br), 8.75 (1H, d,  $J=7.3$  Hz).  
 LC/MS;  $m/z$ : 454 ( $MH^+$ ).  
 FAB/MS;  $m/z$ : 454 ( $MH^+$ ).  
 H-R FAB/MS: Calcd for  $C_{23}H_{27}N_5O_3S$ : 454.1913. Found: 454.1920.

実施例28: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-ピペラジノ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド  
 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.20 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.92-3.02 (1H, m), 3.13-3.27 (6H, m), 3.21 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7.10 (1H, s), 7.27 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 8.85 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 9.17 (1H, br).  
 LC/MS;  $m/z$ : 454 ( $MH^+$ ).  
 EI/MS;  $m/z$ : 453 ( $M^+$ ).  
 FAB/MS;  $m/z$ : 454 ( $MH^+$ ), 476 ( $M^+ + Na$ ).  
 H-R FAB/MS: Calcd for  $C_{23}H_{27}N_5O_3S$ : 454.1913. Found: 454.1912.

実施例29: (E)-3-{2-(3,5-*cis*-ジメチルピペラジノ)-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド  
 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.21 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.26 (3H, s), 1.27 (3H, s), 2.92-3.02 (1H, m), 3.12-3.25 (4H, m), 3.90-3.98 (2H, m), 6.90 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 7.09 (1H, s), 7.26 (1H, dd,  $J=7.3, 1.7$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 7.41 (1H, s), 8.83 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 9.03 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 9.50 (1H, br).  
 EI/MS;  $m/z$ : 481 ( $M^+$ ).

H-R EI/MS: Calcd for  $C_{25}H_{31}N_5O_3S$ : 481. 2148. Found: 481. 2150.

実施例30: (E)-3-{2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジノ]-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 21 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1. 64-1. 78 (2H, m), 2. 10-2. 19 (2H, m), 2. 73 (3H, s), 2. 75 (3H, s), 2. 93-3. 02 (1H, m), 3. 03-3. 14 (2H, m), 3. 19 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3. 38 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4. 02-4. 11 (1H, m), 6. 91 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 7. 09 (1H, s), 7. 22 (1H, dd,  $J=7.3, 1.7$  Hz), 7. 34 (1H, s), 7. 43 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 8. 81 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 10. 19-10. 27 (1H, m).

FAB/MS;  $m/z$ : 496 ( $MH^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $C_{26}H_{33}N_5O_3S$ : 496. 2382. Found: 496. 2386.

実施例31: (E)-3-{2-[2-(アミノメチル)モルホリノ]-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 20 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 2. 84-3. 14 (5H, m), 3. 20 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3. 63-3. 85 (3H, m), 3. 85-3. 92 (1H, m), 3. 97-4. 03 (1H, m), 6. 90 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 7. 08 (1H, s), 7. 25 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7. 33 (1H, s), 7. 45 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 7. 92 (2H, br), 8. 82 (1H, d,  $J=7.6$  Hz).

FAB/MS;  $m/z$ : 484 ( $MH^+$ ).

H-R EI/MS: Calcd for  $C_{24}H_{29}N_5O_4S$ : 484. 2019. Found: 484. 1999.

実施例32: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾ

ール-2-イル) エチル] -2- [(3*R*)-3-(メチルアミノ) テトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル] -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.20 (6*H*, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.11-2.31 (2*H*, m), 2.58-2.64 (3*H*, m), 2.92-3.02 (1*H*, m), 3.13-3.21 (2*H*, m), 3.35-3.42 (2*H*, m), 3.44-3.52 (1*H*, m), 3.65-3.75 (1*H*, m), 3.80-4.05 (3*H*, m), 6.86 (1*H*, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ ), 7.11 (1*H*, s), 7.14 (1*H*, dd,  $J=7.3, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.26 (1*H*, s), 7.68 (1*H*, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ ), 8.76 (1*H*, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 9.05-9.30 (1*H*, br). FAB/MS;  $m/z$ : 468 ( $\text{MH}^+$ ).

$\text{H-R FAB/MS: Calcd for } \text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S: } 468.2069. \text{ Found: } 468.2085.$

実施例33: ((*E*)-3-{2-[(3*S*)-3-(ジメチルアミノ) テトラヒドロ-1*H*-1-ピロリル] -8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.20 (6*H*, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.68-1.80 (1*H*, m), 2.03-2.12 (1*H*, m), 2.18 (6*H*, s), 2.64-2.73 (1*H*, m), 2.92-3.03 (1*H*, m), 3.10-3.18 (2*H*, m), 2.49-2.58 (1*H*, m), 2.62-2.79 (3*H*, m), 6.78 (1*H*, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 7.05-7.08 (2*H*, m), 7.22 (1*H*, s), 7.68 (1*H*, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 8.71 (1*H*, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ). FAB/MS;  $m/z$ : 482 ( $\text{MH}^+$ ), 504 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

$\text{H-R FAB/MS: Calcd for } \text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{S: } 482.2226. \text{ Found: } 482.2231.$

実施例34: ((*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-(4-メチル-1, 4-ジアゼパベン-1-イル) -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.21 (6*H*, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.08-2.10 (1*H*, m), 2.12-2.37 (1*H*, m), 2.7

7 (3H, s), 2.92-3.03 (1H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.50-3.72 (5H, m), 3.75-3.87 (2H, m), 4.08-4.17 (1H, m), 6.80 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, dd,  $J=7.3, 1.2$  Hz), 7.28 (1H, s), 7.48 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 8.77 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 10.38 (1H, br).

FAB/MS;  $m/z$ : 482 ( $MH^+$ ), 504 ( $M^+ + Na$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $C_{25}H_{31}N_5O_3S$ : 482.2226. Found: 482.2234.

実施例35: (E)-3-{2-(4-アミノピペリジノ)-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノックアシッド

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.21 (6H, d,  $J=7.1$  Hz), 1.58-1.72 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.06-3.17 (2H, m), 3.17-3.23 (2H, m), 3.23-3.55 (3H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 6.91 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 7.15 (1H, s), 7.21 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.34 (1H, s), 7.42 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 8.19 (2H, br), 8.80 (1H, d,  $J=7.3$  Hz).

FAB/MS;  $m/z$ : 468 ( $MH^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $C_{24}H_{29}N_5O_3S$ : 468.2069. Found: 468.2069.

実施例36: (E)-3-{2-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ]-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノックアシッド

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.20 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.12-1.35 (2H, m), 1.68-1.82 (3H, m), 2.92-3.07 (3H, m), 3.12-3.21 (2H, m), 3.95-4.03 (2H, m), 4.52-4.57 (1H, m), 6.87 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 7.07 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.28 (1H, s), 7.41 (1H, d,  $J=15.5$  Hz),

8. 75 (1H, d, J=7. 1Hz) .

FAB/MS ; m/z : 483 (MH<sup>+</sup>) , 505 (M<sup>+</sup>+Na) .

H-R FAB/MS : Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S : 483. 2066. Found : 483. 2064.

実施例37 : (E) -3- {2- (3-アミノピペリジノ) -8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノイック アシッド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 21 (6H, d, J=6. 8Hz) , 1. 58-1. 72 (2H, m) , 1. 77-1. 88 (1H, m) , 2. 00-2. 14 (1H, m) , 2. 92-3. 05 (1H, m) , 3. 03-3. 55 (8H, m) , 6. 91 (1H, d, J=15. 5Hz) , 7. 13 (1H, s) , 7. 24 (1H, d, J=6. 8Hz) , 7. 37 (1H, s) , 7. 45 (1H, d, J=15. 5Hz) , 8. 25 (3H, br) , 8. 82 (1H, d, J=6. 8Hz) .

FAB/MS ; m/z : 468 (MH<sup>+</sup>) .

H-R FAB/MS : Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S : 468. 2069. Found : 468. 2073.

実施例38 : (E) -3- {8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2- [3- (メチルアミノ) ピペリジノ] -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル] -2-プリペノイック アシッド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 21 (6H, d, J=6. 8Hz) , 1. 55-1. 78 (2H, m) , 1. 78-1. 89 (1H, m) , 2. 05-2. 20 (1H, m) , 2. 62 (3H, s) , 2. 92-3. 03 (1H, m) , 3. 05-3. 55 (8H, m) , 3. 98-4. 07 (1H, m) , 6. 91 (1H, d, J=15. 5Hz) , 7. 11 (1H, s) , 7. 24 (1H, d, J=7. 3Hz) , 7. 38 (1H, s) , 7. 44 (1H, d, J=15. 5Hz) , 8. 82 (1H, d, J=7. 3Hz) , 8. 90 (1H, br) , 9. 07 (1H, br) .

EI/MS ; m/z : 481 (M<sup>+</sup>) .

FAB/MS ; m/z : 482 (MH<sup>+</sup>) .

H-R FAB/MS : Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S : 482. 2266. Found : 482. 2244.

実施例39: (E)-3-{2-[3-(ジメチルアミノ)ピペリジノ]-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.52-1.80 (2H, m), 1.82-1.93 (1H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 2.49 (6H, s), 2.80-2.90 (1H, m), 2.90-3.01 (2H, m), 3.01-3.12 (1H, m), 3.17-3.24 (2H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 4.02-4.12 (1H, m), 4.27-4.36 (1H, m), 6.74 (1H, s), 6.83 (1H, dd,  $J=7.3, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, s), 7.56 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 8.85 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 495 ( $\text{M}^+$ ).

FAB/MS;  $m/z$ : 496 ( $\text{MH}^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ : 496.2382. Found: 496.2383.

実施例40: (E)-3-{2-[3-(アミノカルボニル)ピペリジノ]-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.55-1.67 (2H, m), 1.67-1.84 (1H, m), 1.88-2.00 (1H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.90-3.12 (3H, m), 3.12-3.22 (2H, m), 3.81-3.91 (1H, m), 4.00-4.12 (1H, m), 6.86 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, br), 7.34 (1H, s), 7.41 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 8.76 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 11.89 (1H, br).

FAB/MS;  $m/z$ : 496 ( $\text{MH}^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ : 496.2019. Found: 496.2018.



実施例41: (E)-3-{2-[4-(アミノカルボニル)ピペリジノ]-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.20 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.60-1.76 (2H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 2.35-2.46 (1H, m), 2.92-3.09 (3H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.92-4.00 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.87 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=7.3, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.22-7.33 (2H, m), 7.42 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 11.88 (1H, br).

FAB/MS;  $m/z$ : 496 ( $\text{MH}^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ : 496.2019. Found: 496.2015.

実施例42: (E)-3-{2-[ (7S)-7-アミノ-5-アザスピロ[2, 4]ヘプト-5-イル]-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.70-1.90 (3H, m), 1.00-1.09 (1H, m), 1.20 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.91-3.02 (1H, m), 3.13-3.22 (2H, m), 3.22-3.28 (1H, m), 3.62-3.75 (1H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 4.19-4.32 (2H, m), 6.87 (1H, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, s), 7.14 (1H, d,  $J=6.9, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, s), 7.68 (1H, d,  $J=15.2\text{ Hz}$ ), 8.16 (2H, br), 8.75 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ).

FAB/MS;  $m/z$ : 480 ( $\text{MH}^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ : 480.2069. Found: 480.2062.

実施例43: (E)-3-{2-[ (3S, 4S)-3-アミノ-4-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-1-ピロリル]-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.21 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.83-3.07 (2H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.34-3.42 (2H, m), 3.65-3.83 (2H, m), 3.87-4.10 (3H, m), 4.62-4.70 (1H, m), 4.72-4.81 (1H, m), 6.88 (1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, s), 7.14 (1H, dd,  $J=7.3, 1.7\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, s), 7.68 (1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 8.29 (2H, br), 8.75 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ).  
 FAB/MS;  $m/z$ : 486 ( $\text{MH}^+$ ).  
 H-R FAB/MS: Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$ : 486.1975. Found: 486.1974.

実施例44: (E)-3-{2-[ (3R)-3-ピペリジノ]-8-[2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル]-2-プロペノイックアシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.19 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.30-1.60 (2H, m), 1.73-1.83 (1H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.08-3.21 (3H, m), 3.52-3.61 (1H, m), 3.63-3.72 (1H, m), 3.82-3.91 (1H, m), 4.85-4.93 (1H, m), 6.84 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, s), 7.14 (1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, s), 7.41 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 8.74 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 11.85 (1H, br).

FAB/MS;  $m/z$ : 469 ( $\text{MH}^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ : 469.1910. Found: 469.1901.

実施例45: (E)-3-{2-[ (3S)-3-ヒドロキシピペリジノ]-8-[2-(4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル]-2-プロペノイックアシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.31-1.61 (2H, m), 1.74-1.85 (1H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.08-3.

2.1 (3H, m), 3.53-3.63 (1H, m), 3.63-3.75 (1H, m), 3.83-3.92 (1H, m), 4.86-4.95 (1H, m), 6.85 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 7.07 (1H, s), 7.15 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.28 (1H, s), 7.42 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 11.88 (1H, br).

FAB/MS;  $m/z$ : 469 ( $MH^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $C_{24}H_{28}N_4O_4S$ : 469.1910. Found: 469.1921.

実施例46: (E)-3-{2-(3-アミノ-1-アゼタニル)-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1.21 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2.93-3.03 (1H, m), 3.13-3.23 (2H, m), 3.43-3.53 (2H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 4.50-4.58 (1H, m), 6.92 (1H, d,  $J=15.2$  Hz), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.28 (1H, s), 7.50 (1H, d,  $J=15.2$  Hz), 8.49 (1H, br), 8.77 (1H, d,  $J=7.1$  Hz).

FAB/MS;  $m/z$ : 440 ( $MH^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $C_{22}H_{25}N_5O_3S$ : 440.1756. Found: 440.1768.

実施例47: (E)-3-{2-(4-フルオロピペリジノ)-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1.20 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.75-1.88 (2H, m), 1.93-2.10 (2H, m), 2.91-3.01 (1H, m), 3.14-3.21 (2H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 3.40-3.52 (2H, m), 3.52-3.68 (2H, m), 4.83-4.92 (0.5H, m), 4.95-5.04 (0.5H, m), 6.88 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7.07 (1H, s), 7.19 (1H, dd,  $J=7.1, 1.5$  Hz), 7.33 (1H, s),

7. 44 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 8. 79 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 11. 91 (1H, br).

FAB/MS;  $m/z$ : 470 ( $MH^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $C_{24}H_{27}FN_4O_3S$ : 470. 1788. Found: 470. 1779.

実施例48: (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(4-オキソペリジノ)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 20 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 2. 91-3. 01 (1H, m), 3. 15-3. 22 (2H, m), 3. 30-3. 41 (6H, m), 3. 79-3. 87 (4H, m), 6. 91 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 7. 07 (1H, s), 7. 22 (1H, dd,  $J=7.3, 1.8$  Hz), 7. 37 (1H, s), 7. 52 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 8. 81 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 11. 94 (1H, br).

FAB/MS;  $m/z$ : 467 ( $MH^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $C_{24}H_{26}N_4O_4S$ : 467. 1753. Found: 467. 1765.

実施例49: (*E*)-3-(8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-{4-[(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-2-ピラニル]ペペラジノ}-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル)-2-プロペノイック アシッド

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 1. 35 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 3. 12-3. 23 (2H, m), 3. 25-3. 43 (4H, m), 3. 53-3. 90 (18H, m), 7. 10 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 7. 18 (1H, s), 7. 35 (1H, dd,  $J=7.1, 2.4$  Hz), 7. 42 (1H, s), 7. 57 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 8. 94 (1H, d,  $J=7.1$  Hz).

LC-MS;  $m/z$ : 616 ( $MH^+$ ).

実施例50: (*E*)-3-[8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(4-[(2*R*, 3*R*, 4*S*,

5*R*, 6*R*) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2*H*-2-ピラニル] オキシ} ピペリジノ) - 4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル] - 2-プロペノイック アシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1. 26 (6H, d, *J*=6. 8 Hz), 1. 70-1. 92 (2H, m), 1. 92-2. 10 (2H, m), 2. 98-3. 10 (1H, m), 3. 17-3. 25 (2H, m), 3. 36-3. 58 (7H, m), 3. 68-3. 78 (2H, m), 3. 82-3. 98 (3H, m), 4. 00-4. 12 (1H, m), 4. 39 (1H, d, *J*=7. 3 Hz), 6. 95 (1H, d, *J*=15. 6 Hz), 6. 96 (1H, s), 7. 04 (1H, dd, *J*=7. 3, 1. 7 Hz), 7. 21 (1H, s), 7. 60 (1H, d, *J*=15. 6 Hz), 8. 79 (1H, d, *J*=7. 3 Hz).

FAB/MS; *m/z*: 631 (MH<sup>+</sup>).

H-R FAB/MS: Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>S: 631. 2438. Found: 631. 2485.

実施例51: (*E*) - 3- {2- [*cis*-3, 4-ジヒドロキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル] - 8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} - 2-プロペノイック アシッド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1. 19 (6H, d, *J*=7. 1 Hz), 1. 60-1. 72 (1H, m), 1. 77-1. 88 (1H, m), 2. 90-3. 01 (1H, m), 3. 12-3. 20 (2H, m), 3. 35-3. 42 (2H, m), 3. 45-3. 66 (3H, m), 3. 72-3. 80 (1H, m), 4. 57-4. 60 (1H, m), 4. 60-4. 70 (1H, m), 6. 83 (1H, d, *J*=15. 5 Hz), 7. 06 (1H, s), 7. 13 (1H, d, *J*=7. 6 Hz), 7. 26 (1H, s), 7. 42 (1H, d, *J*=15. 5 Hz), 8. 73 (1H, d, *J*=7. 1 Hz).

FAB/MS; *m/z*: 485 (MH<sup>+</sup>).

H-R FAB/MS: Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S: 485. 1859. Found: 485. 1882.

実施例52: 3- {8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 2-モルホリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} - 2-プロパノイック アシッド

(A) *tert*-ブチル 3- {8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チ

アゾール-2-イル) エチル] -4-オキシ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} -2-プロパノエート

*tert*-ブチル (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-モルホリノ-4-オキシ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} -2-プロペネート (29.8 mg, 0.058 mmol) をメタノール (20 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (6.0 mg) を加え、水素気流下、室温で4時間半攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を溜去し、残渣をプレパラティブTLC (クロロホルム:メタノール=30:1, v/v) にて精製し、淡黄色油状物として表題化合物 (8.0 mg, 26.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.43 (9H, s), 2.62-2.70 (2H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 3.02-3.12 (1H, m), 3.16-3.23 (2H, m), 3.32-3.47 (6H, m), 3.80-3.86 (4H, m), 6.73 (1H, s), 6.82 (1H, dd,  $J=7.3, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, s), 8.81 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

(B) 3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-モルホリノ-4-オキシ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} -2-プロパノイック アシッド

(A) で得られた *tert*-ブチル 3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキシ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} -2-プロパノエート (8.0 mg, 0.016 mmol) を4規定塩酸-ジオキサン (1 ml) を加え、室温で3時間攪拌し、4規定塩酸-ジオキサン (1 ml) を追加し、続けて4時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣をプレパラティブTLC (クロロホルム:メタノール=10:1, v/v) にて精製し、ジオキサンより凍結乾燥して、淡黄色粉末として表題化合物 (4.3 mg, 60.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.76 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.92 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.02-3.12 (1H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 3.34-3.56 (6H, m), 3.78-3.86 (4H, m), 6.73 (1H, s), 6.88 (1H, dd,  $J=7.3, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, s), 8.82 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ).

LC/MS;  $m/z$ : 457 ( $\text{MH}^+$ ), 455 ( $\text{M}^+-1$ ).

EI/MS;  $m/z$ : 456 ( $\text{MH}^+$ ).

H-R EI/MS: Calcd for  $C_{23}H_{28}N_4O_4S$ : 456. 1831. Found: 456. 1848.

実施例53: (E)-3-{2-(4, 4-ジメチルヘキサヒドロピラジン-4-イウム-1-イル)-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-(4-メチル) ピペラジノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド (19. 9mg, 0. 043mmol) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、ヨウ化メチル (0. 1ml, 1. 61mmol) を滴下し、密栓して冷蔵庫内に14時間放置した。溶媒と過剰の試薬を溜去後、ジオキサソ-水より凍結乾燥して、黄色粉末として表題化合物 (29. 7mg、定量的) を得た。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1. 21 (6H, d,  $J=6. 9$ Hz), 2. 55 (6H, s), 2. 91-3. 02 (1H, m), 3. 15-3. 26 (2H, m), 3. 45-3. 55 (4H, m), 3. 82-3. 92 (4H, m), 6. 93 (1H, d,  $J=15. 5$ Hz), 7. 09 (1H, s), 7. 29 (1H, d,  $J=7. 1$ Hz), 7. 41 (1H, s), 7. 45 (1H, d,  $J=15. 5$ Hz), 8. 14 (1H, br), 8. 85 (1H, d,  $J=7. 3$ Hz).

FAB/MS;  $m/z$ : 482 ( $M^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $C_{25}H_{32}N_5O_3S$ : 482. 2226. Found: 482. 2216.

実施例54: (E)-3-{2-{(3R)-3-[ (アミノカルボニル) オキシ] ピペラジノ}-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(A) *tert*-ブチル (E)-3-{2-[ (3R)-3-ヒドロキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル]-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペネート

*tert*-ブチル (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-[ (4-メチルフェニル) スルホニル] オキシ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}

－2－プロペネート（111.4 mg, 0.19 mmol）をジメチルホルムアミド（3 ml）に溶解し、トリエチルアミン（130.4  $\mu$ l, 0.93 mmol）を滴下し、*R*－（＋）－3－ヒドロキシピペリジン塩酸塩（128.7 mg, 0.93 mmol）を加え、室温で17時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣をプレパラティブTLC（クロロホルム：メタノール＝30：1、*v/v*）にて精製し、黄色油状物として表題化合物（91.4 mg, 93.2%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.51 (9H, s), 1.72–1.95 (4H, m), 3.01–3.11 (1H, m), 3.16–3.23 (2H, m), 3.32–3.40 (2H, m), 3.49–3.68 (3H, m), 3.88–3.97 (1H, m), 3.97–4.07 (1H, m), 6.74 (1H, s), 6.86 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, s), 7.49 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 8.85 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

(B) *tert*－ブチル (*E*)－3－{2－(3*R*)－3－[(アミノカルボニル)オキシ]ヘキサヒドロ－1－ピリジニル－8－[2－(4－イソプロピル－1,3－チアゾール－2－イル)エチル]－4－オキソ－4*H*－ピリド[1,2-*a*]ピリミジン－3－イル}－2－プロペネート

(A) で得られた *tert*－ブチル (*E*)－3－{2－[(3*R*)－3－ヒドロキシヘキサヒドロ－1－ピリジニル]－8－[2－(4－イソプロピル－1,3－チアゾール－2－イル)エチル]－4－オキソ－4*H*－ピリド[1,2-*a*]ピリミジン－3－イル}－2－プロペネート（38.9 mg, 0.074 mmol）を酢酸エチル（3 ml）に溶解し、氷冷下トリクロロアセチルイソシアネート（9.7  $\mu$ l, 0.082 mmol）を加え、同温で1時間攪拌した。トリクロロアセチルイソシアネート（9.7  $\mu$ l, 0.082 mmol）を追加し、更に同温で1時間攪拌後、クロロホルム－メタノール（10：1、*v/v*、6 ml）を加えて溶媒を溜去した。残渣をメタノール（1.5 ml）に溶解し、水（0.2 ml）およびギ酸ナトリウム（9.6 mg, 0.14 mmol）を加え、室温で2時間半攪拌後、ギ酸ナトリウム（9.6 mg, 0.14 mmol）を追加し、室温で更に20時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣をプレパラティブTLC（クロロホルム：メタノール＝30：1、*v/v*）にて精製し、黄色固体として表題化合物（74.9 mg、定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.50 (9H, s), 1.80–2.10 (4H, m), 3.02–3.12 (1



H, m), 3.15-3.23 (2H, m), 3.23-3.40 (3H, m), 3.45-3.63 (1H, m), 3.65-3.77 (2H, m), 4.75-4.85 (1H, m), 6.73 (1H, s), 6.85 (1H, dd, J=7.3, 1.7 Hz), 7.08 (1H, d, J=15.7 Hz), 7.22 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=15.7 Hz), 8.86 (1H, d, J=7.1 Hz).

(C) (E)-3-{2-{(3R)-3-[ (アミノカルボニル) オキシ] ヘキサヒドロ-1-ピリジニル}-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペニック アシッド

(B) で得られた *tert*-ブチル (E)-3-{2-{(3R)-3-[ (アミノカルボニル) オキシ] ヘキサヒドロ-1-ピリジニル-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペネート (74.9 mg, 0.074 mmol) を4規定塩酸ジオキササン溶液に溶解し、室温で5時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣をプレパラティブ TLC (クロロホルム: メタノール=10:1, v/v) にて精製し、ジオキササンより凍結乾燥して、黄色粉末として表題化合物 (17.6 mg, 67.5%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.55-1.70 (2H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 1.90-2.02 (1H, m), 2.90-3.01 (1H, m), 3.13-3.20 (2H, m), 3.30-3.42 (3H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.80-3.88 (1H, m), 4.54-4.62 (1H, m), 6.49 (2H, br), 6.87 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J=7.3, 1.7 Hz), 7.32 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=15.4 Hz), 8.76 (1H, d, J=7.3 Hz), 11.89 (1H, br).

FAB/MS; m/z: 512 (MH<sup>+</sup>).

H-R FAB/MS: Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S: 512.1968. Found: 512.1970.

実施例 55: (E)-3-{2-{(3S)-3-[ (アミノカルボニル) オキシ] ピペリジノ}-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノニック アシッド

実施例 54 と同様の方法にて合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.53-1.70 (2H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 1.90-2.02 (1H, m), 2.91-3.01 (1H, m), 3.13-3.20 (2H, m), 3.30-3.42 (3H, m), 3.45-3.62 (2H, m), 3.80-3.88 (1H, m), 4.53-4.63 (1H, m), 6.49 (2H, br), 6.87 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=7.3, 1.7\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, s), 7.44 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 8.76 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 11.89 (1H, br).

FAB/MS;  $m/z$ : 512 ( $\text{MH}^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ : 512.1968. Found: 512.1968.

実施例 56: (*E*)-3-{2-{4-[ (アミノカルボニル) オキシ] ヘキサヒドロ-1-ピリジニル}-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

実施例 54 と同様の方法にて合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.20 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.57-1.70 (2H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.91-3.01 (1H, m), 3.13-3.20 (2H, m), 3.27-3.40 (4H, m), 3.72-3.82 (2H, m), 4.69-4.78 (1H, m), 6.50 (2H, br), 6.86 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, s), 7.18 (1H, dd,  $J=7.3, 2.0\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, s), 7.44 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 11.90 (1H, br).

FAB/MS;  $m/z$ : 512 ( $\text{MH}^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ : 512.1968. Found: 512.1964.

実施例 57: 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-モルホリノ-3-[2-(2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル) アセチル]-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン

(A) エチル 2-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4

ーテトラゾール-5-イル] アセテート

エチル 2-〔1*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル] アセテート (5.0 g, 32.0 mmol) をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (5.75 g, 41.6 mmol) を加え、氷冷下 4-メトキシベンジルクロライド (5.21 ml, 38.4 mmol) を滴下し、室温で 1 時間半攪拌後、室温で 15 時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣をトルエンで希釈し、水および飽和食塩水にて洗浄して、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1, v/v) にて精製し、無色油状物として、表題化合物 (3.78 g, 42.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.19 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 5.68 (2H, s), 6.82-6.92 (2H, m), 7.28-7.38 (2H, m).

(B) 2-〔2-〔4-メトキシベンジル〕-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル] アセティック アシッド

(A) で得られたエチル 2-〔2-〔4-メトキシベンジル〕-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル] アセテート (2.15 g, 7.78 mmol) をテトラヒドロフラン-メタノール (3:1, v/v, 60 ml) に溶解し、氷冷下水酸化リチウム (359.2 mg, 8.56 mmol) の水 (15 ml) 溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に 1 規定塩酸水溶液を加え、pH 約 1 とし酢酸エチル抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去して、表題化合物 (1.91 g, 98.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.79 (3H, s), 3.99 (2H, s), 5.68 (2H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.29-7.39 (2H, m).

(C) 2-〔2-〔4-メトキシベンジル〕-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル] エタノイルクロライド

(B) で得られた 2-〔2-〔4-メトキシベンジル〕-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル] アセティック アシッド (262.0 mg, 1.05 mmol) に氷冷下塩化チオニル (615.9  $\mu\text{l}$ , 8.44 mmol) を滴下し、室温で 30 分間攪拌した。過剰の試薬を溜去して、淡黄色油状物として、表題化合物 (0.27 g, 定量的) を得た。

(D) 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-3-{2-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル] アセチル}-2-モルホリノ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン

(C) で得られた 2-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル] エタノイルクロライド (0.27 g, 1.05 mmol) を塩化メチレン (3 ml) に溶解し、氷冷下ピリジン (170.2 μl, 2.10 mmol) を滴下し、8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-モルホリノ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン (80.9 mg, 0.21 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液を滴下した。室温で 23 時間攪拌後、氷冷下、2-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル] エタノイルクロライド (0.27 g, 1.05 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液およびピリジン (170.2 μl, 2.10 mmol) を追加した。更に 24 時間毎に 2 回、酸クロライドとピリジンを同量ずつ追加し、室温で攪拌した。溶媒を溜去後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を溜去した。残渣をプレパラティブ TLC (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1, v/v) およびクロロホルム: メタノール = 30 : 1, v/v) にて精製し、黄色油状物として、表題化合物 (10.1 mg, 7.8%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.29 (6H, d, J = 6.8 Hz), 3.02-3.12 (1H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.31-3.38 (2H, m), 3.60-3.75 (8H, m), 3.79 (3H, s), 4.68 (2H, s), 5.66 (2H, s), 6.72 (1H, dd, J = 7.3, 1.5 Hz), 6.73 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.03 (1H, s), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.71 (1H, d, J = 7.3 Hz)。

(E) 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-モルホリノ-3-[2-(2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル) アセチル]-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン

(D) で得られた 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-3-{2-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル] アセチル}-2-モルホリノ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン (8.9 mg, 0.014 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶解し、室温で 18 時間攪拌した。溶媒

を溜去後、残渣をプレパラティブTLC（クロロホルム：メタノール＝10：1，v/v）にて精製し、ジオキサンより凍結乾燥して、淡黄色粉末として、表題化合物（4.8mg、67.0%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.01–3.12 (1H, m), 3.17–3.23 (2H, m), 3.32–3.40 (2H, m), 3.55–3.63 (4H, m), 3.67–3.76 (4H, m), 4.75 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.80 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, s), 8.73 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

FAB/MS;  $m/z$ : 495 ( $\text{MH}^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ : 495.1927. Found: 495.1955.

実施例58: (*E*)-3-(8-([4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ)カルボニル)-2-{3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]ピペリジノ}-4-オキソ-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-3-イル)-2-プロペノイックアシッド

(A)  $N^8$ -[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-{3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]ピペリジノ}-4-オキソ-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-8-カルボキサミド

$N^8$ -[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-8-カルボキサミド (301.9mg、0.88mmol) をジメチルホルムアミド (6ml) - アセトニトリル (12ml) に懸濁し、アルゴン気流下、 $-10^\circ\text{C}$  にてジイソプロピルエチルアミン (1.83ml、10.5mmol) およびジフェニルクロロフォスフェート (545.1 $\mu\text{l}$ 、2.63mmol) を滴下し、同温で5分間攪拌後、室温で15分間攪拌した。再び $-10^\circ\text{C}$  に冷却し、3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (1.18g、4.38mmol) のジメチルホルムアミド (5ml) 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌後、約 $80^\circ\text{C}$  にて2時間攪拌した。約 $100^\circ\text{C}$  に昇温して30分間加熱攪拌後、ジイソプロピルエチルアミン (1.83ml、10.5mmol) を追加し、続けて $100^\circ\text{C}$  にて3時間半加熱攪拌した。冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム：メタノール＝50：1→20：1，v/v）およびプレパラティブTLC（クロロホルム：メ

タノール=20:1, v/v) にて精製し、黄橙色油状物として、表題化合物 (85.9 mg, 20.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (9H, s), 1.42–1.62 (1H, m), 1.70–2.08 (3H, m), 2.57–3.20 (3H, m), 2.99 (3H, s), 3.12 (3H, s), 4.03–4.90 (2H, m), 5.69 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.36–7.22 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.97 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).  
LC-MS;  $m/z$ : 483 ( $\text{MH}^+$ ).

(B)  $N^8$ -[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-{3-[ (ジメチルアミノ) カルボニル] ピペリジノ}-3-ホルミル-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-8-カルボキサミド

氷冷下、ジメチルホルムアミド (2 ml) にオキシ塩化リン (24.9  $\mu\text{l}$ , 0.27 mmol) を滴下し、室温で30分間攪拌した。再び氷冷し、(A) で得られた  $N^8$ -[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-{3-[ (ジメチルアミノ) カルボニル] ピペリジノ}-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-8-カルボキサミド (85.9 mg, 0.18 mmol) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を滴下して同温で2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を溜去して、黄色油状物として表題化合物 (84.2 mg, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (9H, s), 1.57–2.10 (4H, m), 2.89 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.00–3.28 (3H, m), 4.10–4.45 (2H, m), 6.59 (1H, s), 7.35–7.45 (1H, m), 7.82 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.86 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 10.12 (1H, s).  
ESI/MS;  $m/z$ : 511 ( $\text{MH}^+$ ).

(C) メチル (E)-3-(8-({[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル] アミノ} カルボニル)-2-{3-[ (ジメチルアミノ) カルボニル] ピペリジノ}-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル)-2-プロペノエート

(B) で得られた  $N^8$ -[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-{3-[ (ジメチルアミノ) カルボニル] ピペリジノ}-3-ホルミル-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-8-カルボキサミド (84.2 mg, 0.18 mmol) をテトラヒドロフラン (10

ml) に溶解し、塩化リチウム (45.3 mg, 1.07 mmol) を加え、ビス (2, 2, 2-トリフルオロエチル) (メトキシカルボニルメチル) フォスフォネート (112.9 μl, 0.53 mmol) および 1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデセ-7-エン (73.4 μl, 0.53 mmol) を滴下した。室温で 2 時間攪拌後、溶媒を溜去し、残渣をプレパラティブ TLC (クロロホルム: メタノール = 20 : 1, v/v) にて精製し、橙色油状物と固体の混合物として、表題化合物 (63.7 mg, 68.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.35 (9H, s), 1.56–1.70 (1H, m), 1.70–2.00 (3H, m), 2.92–3.20 (3H, m), 2.99 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.97–4.03 (1H, m), 4.22–4.30 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.10 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=7.3, 1.7\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 8.96 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ) .

(D) (E)-3-(8-([4-(tert-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ) カルボニル)-2-(3-[(ジメチルアミノ) カルボニル] ピペリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル)-2-プロペノイック アシッド

(C) で得られたメチル (E)-3-(8-([4-(tert-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル] アミノ) カルボニル)-2-(3-[(ジメチルアミノ) カルボニル] ピペリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル)-2-プロペノエート (63.7 mg, 0.11 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (562.0 μl, 0.56 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5.62 ml, 5.62 mmol) を追加し室温で 2 時間攪拌後、更に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.81 ml, 2.81 mmol) を追加し室温で 3 時間攪拌した。1 規定塩酸水溶液にて pH 約 2 とし、クロロホルム-メタノール (10 : 1, v/v) にて抽出、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し溶媒を溜去した。残渣をプレパラティブ TLC (クロロホルム: メタノール = 20 : 1, v/v) にて精製し、ジオキサンより凍結乾燥して、黄橙色粉末として表題化合物 (37.6 mg, 38.5%, 3 工程) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.31 (9H, s), 1.60–1.80 (3H, m), 1.85–1.94 (1H, m), 2.84 (3H, s), 2.97–3.05 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.30–3.4

5 (2H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 4.08-4.15 (1H, m), 6.82-6.95 (1H, m), 6.93 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7.60-7.67 (1H, m), 8.12-8.18 (1H, m), 8.90 (1H, d,  $J=7.3$  Hz).

FAB/MS;  $m/z$ : 553 ( $MH^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $C_{27}H_{32}N_6O_5S$ : 553.2233. Found: 553.2236.

実施例59: (*E*)-3-[8-([4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ)カルボニル]-4-オキソ-2-ビペリジノ-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-3-イル]-2-プロペノイックアシッド

実施例58と同様の方法にて合成した。

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1.31 (9H, s), 1.62-1.72 (6H, m), 3.53-3.62 (4H, m), 6.82-6.92 (1H, m), 6.93 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7.57-7.62 (1H, m), 8.14-8.20 (1H, m), 8.89 (1H, d,  $J=7.3$  Hz).

FAB/MS;  $m/z$ : 482 ( $MH^+$ ).

H-R FAB/MS: Calcd for  $C_{24}H_{27}N_5O_4S$ : 482.1862. Found: 482.1844.

実施例60: (*E*)-3-(8-([4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ)カルボニル)-2-{3-[(メチルアミノ)カルボニル]ビペリジノ}-4-オキソ-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-3-イル]-2-プロペノイックアシッド

実施例58と同様の方法にて合成した。

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 1.31 (9H, s), 1.58-1.80 (3H, m), 1.89-1.97 (1H, m), 2.59 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 3.18-3.20 (2H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.90-3.97 (1H, m), 4.11-4.18 (1H, m), 6.79-6.89 (1H, m), 6.93 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7.60-7.66 (1H, m), 7.77-7.83 (1H, m), 8.19-8.26 (1H, m), 8.90 (1H, d,  $J=7.6$  Hz).



FAB/MS; m/z : 539 (MH<sup>+</sup>) .

H-R FAB/MS: Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S : 539. 2  
077. Found : 539. 2112.

実施例61 : (E) - 3 - { 8 - [ 2 - ( 4 - イソプロピル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) エチル ] - 2 - モルフォリノ - 4 - オキシ - 4 H - ピリド [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 3 - イル } - 2 - プロペノイック アシッド

(A) 2 - ヒドロキシ - 8 - [ 2 - ( 4 - イソプロピル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) エチル ] - 4 H - ピリド [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 4 - オン

2 - アミノ 4 - [ 2 - ( 4 - イソプロピル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) エチル ] - 2 - ピリジン ( 9. 8 g ) とビス ( 2 , 4 , 6 - トリクロロフェニル ) マロネート ( 18 g ) をキシレン中 30 分間加熱還流し、放冷した。反応液にエーテルを加え、析出晶を濾取、酢酸エチルで洗浄、乾燥し、表題化合物 ( 10. 3 g ) を得た。母液をあわせて溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、さらに表題化合物 ( 1. 5 g ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1. 29 (6H, d, J = 6. 8 Hz) , 3. 06 (1H, m) , 3. 34 (2H, m) , 3. 38 (2H, m) , 5. 34 (1H, s) , 6. 74 (1H, s) , 7. 10 (1H, dd, J = 7. 1, 1. 7 Hz) , 7. 37 (1H, s) , 9. 02 (1H, d, J = 7. 1 Hz) .

(B) 8 - [ 2 - ( 4 - イソプロピル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) エチル ] - 2 - モルフォリノ - 4 H - ピリド [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 4 - オン

(A) で得た 2 - ヒドロキシ - 8 - [ 2 - ( 4 - イソプロピル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) エチル ] - 4 H - ピリド [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 4 - オン ( 500 mg ) を塩化メチレン ( 20 ml ) に溶解し、トリエチルアミン ( 0. 26 ml ) 、p - トルエンスルフォニルクロリド ( 360 mg ) を加え、窒素雰囲気下、24 時間攪拌した。モルフォリン ( 0. 83 ml ) を加え、12 時間攪拌後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 ( 273 mg ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1. 30 (s, 3H) , 1. 33 (s, 3H) , 3. 07 (m, 1H) , 3. 18 (m, 2H) , 3. 48 (m, 2H) , 3. 67 (m, 4H) , 3. 79 (m, 4H) , 5. 59 (s, 1H) , 6. 77 (s, 1H) , 6. 78 (d, 1H) , 7. 11 (s, 1H) , 8. 80 (d, 1H) .

(C) 8 - [ 2 - ( 4 - イソプロピル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) エチ

ル] - 2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-カルボアルデヒド

ジメチルホルムアミド (10 ml) に氷冷下、オキシ塩化リン (0.60 mmol) を加え、30分間攪拌後、(B) で得た 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン (1.0 g) を加え、1時間攪拌後、飽和重曹水を加え、pH を約 8 とした。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧し、表題化合物 (1.07 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.31 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 10.11 (s, 1H).

(D) *tert*-ブチル (E)-3-(8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル) - 2-プロペノエート

(C) で得た 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-カルボアルデヒド (110 mg)、(*tert*-ブトキシカルボニルメチレン) トリフェニルフォスホラン (441 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) 中、80℃で15時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (150 mg) を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.29 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.51 (9H, s), 3.05 (1H, m), 3.20 (2H, m), 3.37 (2H, m), 3.60 (4H, m), 3.83 (4H, m), 6.73 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.05 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.20 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=15.4 Hz), 8.87 (1H, d, J=7.1 Hz).

(E) (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} - 2-プロペノイック アシッド

(D) で得た *tert*-ブチル (E)-3-{8-[2-(4-イソプロ

ビル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノエート (39 mg) を蟻酸 (1 ml) 中、4.5 時間攪拌し、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (30 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 1.26 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.03 (1H, m), 3.20 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.79 (4H, m), 6.94 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, s), 7.05 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, s), 7.55 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 8.76 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ) .

以下、実施例 62-77 は実施例 61 と同様に合成した。

実施例 62 : (*E*)-3-(2-モルフォリノ-4-オキソ-8-{2-[4-(トリフルオロメチル)-1, 3-チアゾール-2-イル] エチル}-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル) -2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.26 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 6.68 (d,  $J=15.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.12 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.62 (d,  $J=16\text{ Hz}$ , 1H), 8.03 (s, 1H), 8.84 (d, 1H) .

MS ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  481 ( $\text{M}^++1$ ) .

実施例 63 : (*E*)-3-{8-[2-(4-*tert*-ブチル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (s, 9H), 3.19 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.07 (d,  $J=16\text{ Hz}$ , 1H), 7.18 (s, 1H), 7.62 (d,  $J=16\text{ Hz}$ , 1H), 8.84 (d, 1H) .

MS ( $\text{ES}^+$ )  $m/z$  469 ( $\text{M}^++1$ ) ; MS ( $\text{ES}^-$ )  $m/z$  467 ( $\text{M}^+-1$ ) .

実施例 64 : (*E*)-3-{8-(2-[4-(1-メチルシクロプロピル)-1, 3-チアゾール-2-イル] エチル) -2-モルフォリノ-4-オキソ

—4*H*—ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン—3—イル} —2—プロペノイック  
アシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.70 (m, 2H), 1.03 (m, 2H),  
1.41 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.  
59 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 6.98  
(d, J=16Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.25 (s, 1H),  
7.60 (d, J=16Hz, 1H), 8.82 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 467 (M<sup>+</sup>+1); MS (ES-) m/z 465 (M<sup>+</sup>  
-1).

実施例65: (E)—3—{8—[2—(4—イソプロピル—1, 3—チアゾ  
ール—2—イル) エチル] —2—(3—カルボキシピペリジノ)—4—オキシ  
—4*H*—ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン—3—イル} —2—プロペノイック ア  
シッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26 (d, 6H), 2.38 (m, 1H),  
2.55 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.  
08 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.39 (m, 3H), 3.56  
(m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 6.75 (s,  
1H), 6.84 (d, 1H), 7.07 (d, J=14Hz, 1H), 7.  
21 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.65  
(m, 2H), 8.82 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 497 (M<sup>+</sup>+1); MS (ES-) m/z 495 (M<sup>+</sup>  
-1).

実施例66: (E)—3—{8—[2—(4—イソプロピル—1, 3—チアゾ  
ール—2—イル) エチル] —2—(4—カルボキシピペリジノ)—4—オキシ  
—4*H*—ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン—3—イル} —2—プロペノイック ア  
シッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (d, 6H), 2.00 (m, 2H),  
2.13 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.10 (m, 3H), 3.  
20 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 6.75  
(s, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.08 (d, J=15.6Hz, 1  
H), 7.22 (s, 1H), 7.69 (d, J=15.6Hz, 1H), 8.  
86 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 497 (M<sup>+</sup>+1); MS (ES-) m/z 495 (M<sup>+</sup>  
-1).

実施例 67 (E) - 3 - { 8 - [ 2 - ( 4 - イソプロピル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) エチル ] - 4 - オキソ - 2 - ( 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 - イソキノリニル ) - 4H - ピリド [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 3 - イル } - 2 - プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (d, 6H), 2.95 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.88 (m, 2H), 7.11 (d,  $J=15\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (m, 6H), 7.79 (d,  $J=15\text{Hz}$ , 1H), 8.86 (d, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  501 ( $M^++1$ ).

実施例 68: (E) - 3 - { 8 - [ 2 - ( 4 - イソプロピル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) エチル ] - 4 - オキソ - 2 - ( 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピペリジノ ) - 4H - ピリド [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 3 - イル } - 2 - プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.12 (s, 3H), 1.23 (d, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.2 (m, 3H), 3.39 (m, 4H), 3.68 (m, 2H), 6.95 (d,  $J=14\text{Hz}$ , 1H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.62 (d,  $J=14\text{Hz}$ , 1H), 8.78 (d, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  483 ( $M^++1$ ); MS (ES-)  $m/z$  481 ( $M^+-1$ ).

実施例 69: (E) - 3 - { 8 - [ 2 - ( 4 - イソプロピル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) エチル ] - 4 - オキソ - 2 - ( 3 - シアノピペリジノ ) - 4H - ピリド [ 1 , 2 - a ] ピリミジン - 3 - イル } - 2 - プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (d, 6H), 1.65 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.11 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (s, with  $\text{CDCl}_3$ , 1H), 7.63 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 8.88 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 478 (M<sup>+</sup>+1) ; MS (ES-) m/z 476 (M<sup>+</sup>-1) .

実施例70: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(4-シアノピペリジノ)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (d, 6H), 2.04 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 3.21 (m, 3H), 3.55 (m, 4H), 3.79 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 7.08 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.26 (1Hs, with CHCl<sub>3</sub>, 1H), 7.62 (d, J=15.6 Hz, 1H), 8.89 (d, 1H) .

MS (ES+) m/z 478 (M<sup>+</sup>+1) .

実施例71: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(3-シアノモルフォリノ)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (d, 6H), 3.05 (m, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.7-4.0 (m, 4H), 4.08 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.14 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.67 (d, J=15.6 Hz, 1H), 8.90 (d, 1H) .

MS (ES+) m/z 480 (M<sup>+</sup>+1) ; MS (ES-) m/z 478 (M<sup>+</sup>-1) .

実施例72: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(3-アミノカルボニルピペラジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.25 (d, 6H), 3.02 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, with CHD<sub>2</sub>OD), 4.24 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.04 (d, J=16 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.58 (d, J=16 Hz, 1H), 8.84 (d, 1H) .

MS (ES+)  $m/z$  497 ( $M^+ + 1$ ).

実施例73: (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(3-カルボキシピペラジノ)-4-オキソ-4*H*-ピリド[1, 2-*a*]ピリミジン-3イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.23 (d, 6H), 3.02 (m, 1H), 3.15-3.42 (m, with  $\text{CHD}_2\text{OD}$ ), 3.62 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 8.82 (d, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  520 ( $M^+ + \text{Na}$ ); MS (ES-)  $m/z$  496 ( $M^+ - 1$ ).

実施例74: (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(3-シアノピペラジノ)-4-オキソ-4*H*-ピリド[1, 2-*a*]ピリミジン-3イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.23 (d, 6H), 3.02 (m, 1H), 3.15-3.42 (m, with  $\text{CHD}_2\text{OD}$ ), 3.71 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.52 (d,  $J=16\text{Hz}$ , 1H), 8.82 (d, 1H).

実施例75: (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(3-カルボキシモルフォリノ)-4-オキソ-4*H*-ピリド[1, 2-*a*]ピリミジン-3イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.22 (d, 6H), 3.0 (m, 1H), 3.14 (t, 2H), 3.31 (m, 4H), 3.73 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.97 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (s, 1H), 7.53 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 8.78 (d, 1H). MS (ES+)  $m/z$  499 ( $M^+ + 1$ ).

実施例76: (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(3-アミノカルボニルモルフォリノ)-4

ーオキシソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノ  
イック アシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (d, 6H), 3.0-3.2 (m, 5H), 3.47 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.08 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.26 (s, with CHCl<sub>3</sub>, 1H), 7.64 (d, J=15.6 Hz, 1H), 8.87 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 498 (M<sup>+</sup>+1); MS (ES-) m/z 496 (M<sup>+</sup>-1).

実施例 77: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル-4-オキシソ-2-( [(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロキシテトラヒドロ-2*H*-2-ピラニル] メチルアミノ)-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノイック アシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.23 (d, 6H), 3.02 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.4 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.5 & 5.12 (2 doublets, mixture of anomers, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.73 (d, J=16 Hz, 1H), 8.75 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 547 (M<sup>+</sup>+1); MS (ES-) m/z 545 (M<sup>+</sup>-1).

実施例 78: (E)-3-{2-[4-( (2*S*)-2-アミノ-5-{ [アミノ (イミノ) メチル] アミノ} ペンタノイル) ビベラジノ]-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキシソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノイック アシッド

*tert*-ブチル (E)-3-{8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキシソ-2-ビベラジノ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノエート (10 mg, 0.0197 mmol), *N*-アルファ, オメガ-1, オメガ-2-トリ-*tert*-ブトキシカルボニル-L-アルギニン (BOC-Arg (BOC)<sub>2</sub>OH) (14 mg, 0.0295 mmol) に塩化メチレン (1 ml) を加え、



1-エチル3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ハイドロクロライド (EDC HCl) (11mg, 0.0591mmol)を加え室温にて終夜撹拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、5%クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残留物にトリフルオロ酢酸(1ml)を加え暗所にて1時間撹拌した。トルエンを加え、溶媒を減圧留去後、中圧カラムクロマトグラフィー (Amberkron column, gradient 100% 0.1% TFA in H<sub>2</sub>O to 100% CH<sub>3</sub>CN over 80min, 3ml/min)で精製し、表題化合物(7.0mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 1.34 (d, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.70 (m, 8H), 3.92 (m, 1H), 4.54 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.93 (d, 1H).  
MS (ES+) : 631 (M+Na)

以下、実施例79-91は実施例78と同様に合成した。

実施例79 : (E)-3-{2-[4-((2S)-2-アミノ-5-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}ペンタノイル)ビベラジノ]-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 1.26 (d, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.20-3.42 (m, 7H), 3.50-3.80 (m, 8H), 3.90 (m, 1H), 4.53 (t, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.87 (d, 1H).  
MS (ES+) : 610

実施例80 : (E)-3-{2-[4-((2S)-2-アミノ-5-{[アミノ(イミノ)メチル]アミノ}ペンタノイル)ビベラジノ]-8-[ (E)-2-(4-tert-ブチル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 1.29 (s, 9H), 1.69 (m, 2H),

1. 88 (m, 2H), 3. 10-3. 50 (m, 5H), 3. 50-3. 80 (m, 10H), 3. 90 (m, 2H), 4. 53 (m, 1H), 6. 96 (s, 1H), 7. 05 (d, 1H), 7. 16 (d, 1H), 7. 30 (s, 1H), 7. 65 (d, 1H), 8. 88 (d, 1H).

MS (ES+) : 624

実施例81: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(3-ジメチルアミノエチルアミノカルボニルピペリジノ)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1. 26 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 6H), 1. 80 (m, 4H), 2. 05 (m, 1H), 2. 65 (m, 1H), 2. 94 (s, 6H), 3. 05 (m, 2H), 3. 15-3. 25 (m, 4H), 3. 42 (t, 2H), 3. 58 (t, 2H), 4. 10 (m, 2H), 6. 98 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 7. 03 (s, 1H), 7. 06 (dd, 1H), 7. 23 (s, 1H), 7. 58 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 8. 80 (d, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  567 ( $M^++1$ ).

実施例82: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(4-ジメチルアミノエチルアミノカルボニルピペリジノ)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1. 26 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 6H), 1. 88 (m, 4H), 2. 53 (m, 1H), 2. 94 (s, 6H), 3. 02 (m, 1H), 3. 0-3. 25 (m, 6H), 3. 41 (t, 2H), 3. 55 (t, 2H), 4. 15 (m, 2H), 6. 97 (m, 2H), 7. 04 (dd, 1H), 7. 22 (s, 1H), 7. 60 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 8. 80 (d, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  567 ( $M^++1$ ).

実施例83: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(4-ジメチルアミノアセチルピペラジノ)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1. 23 (d, 6H), 2. 95 (s, 6H),

3.02 (m, 1H), 3.2-3.35 (m, with CHD<sub>2</sub>OD), 3.42 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.05 (d, J=13Hz, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.62 (d, J=13Hz, 1H), 8.85 (d, 1H).

実施例84: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(アミノエチルチオエチルアミノ)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.26 (d, J=7Hz, 6H), 2.85 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 3.2 (m, 4H), 3.40 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.11 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.73 (d, J=15.6Hz, 1H), 8.78 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 488 (M<sup>+</sup>+1).

実施例85: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(3-アミノプロピルアミノカルボニルピペリジノ)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.26 (d, J=7Hz, 6H), 1.84 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, with CD<sub>3</sub>OD), 3.42 (m, 3H), 4.08 (m, 2H), 6.9-7.02 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.58 (d, J=15.6Hz, 1H), 8.81 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 553 (M<sup>+</sup>+1).

実施例86: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(3-アミノエチルアミノカルボニルピペリジノ)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.26 (d, J=7Hz, 6H), 1.79 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.0-3.1 (m, 4H), 3.15-3.28 (m, 3H), 3.45 (m, 4H), 4.1 (m,

2H), 6.97 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.58 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H), 8.79 (d, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  539 ( $M^++1$ ).

実施例 87: (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(3-[ (テトラヒドロ-1*H*-2-ピロリルメチル)アミノ]カルボニルピペリジノ)-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.26 (d,  $J=7$  Hz, 6H), 1.79 (m, 4H), 2.04 (m, 4H), 2.68 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 2H), 3.15-3.35 (m, with  $\text{CD}_3\text{OD}$ ), 3.35-3.55 (m, 4H), 3.68 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.59 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H), 8.81 (d, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  579 ( $M^++1$ ).

実施例 88: (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(4-アミノメチルカルボニルピペラジノ)-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.26 (d,  $J=7$  Hz, 6H), 3.02 (m, 1H), 3.23 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.62 (m, 6H), 3.78 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.63 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H), 8.84 (d, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  511 ( $M^++1$ ).

実施例 89: (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(4-プロリルピペラジノ)-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.26 (d,  $J=7$  Hz, 6H), 1.9-2.1 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.5-3.9 (m, 10H), 4.68 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.03 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H),

7. 14 (d, 1H), 7. 28 (s, 1H), 7. 63 (d, J=15. 6 Hz, 1H), 8. 83 (d, 1H, d).  
MS (ES+) m/z 551 (M<sup>+</sup>+1).

実施例90: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-2-(4-リジルピペラジノ)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1. 26 (d, J=7 Hz, 6H), 1. 51 (m, 2H), 1. 72 (m, 2H), 1. 90 (m, 2H), 2. 95 (m, 2H), 3. 02 (m, 1H), 3. 25 (t, 2H), 3. 42 (t, 2H), 3. 5-3. 8 (m, 7H), 3. 95 (m, 1H), 4. 50 (m, 1H), 6. 98 (s, 1H), 7. 04 (d, J=15. 6 Hz, 1H), 7. 14 (d, 1H), 7. 28 (s, 1H), 7. 64 (d, J=15. 6 Hz, 1H), 8. 85 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 582 (M<sup>+</sup>+1).

実施例91: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-2-(4-オルニチルピペラジノ)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1. 26 (d, J=7 Hz, 6H), 1. 80 (m, 2H), 1. 92 (m, 2H), 2. 99 (m, 3H), 3. 22 (t, 2H), 3. 42 (t, 2H), 3. 5-3. 8 (m, 7H), 3. 94 (m, 1H), 4. 58 (m, 1H), 6. 99 (s, 1H), 7. 04 (d, J=15. 6 Hz, 1H), 7. 14 (d, 1H), 7. 28 (s, 1H), 7. 64 (d, J=15. 6 Hz, 1H), 8. 85 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 568 (M<sup>+</sup>+1).

実施例92: (E)-3-{2-(4-[2-(4-アザ-1-アゾニアビシクロ [2. 2. 2] オクト-1-イル) アセチル] ピペラジノ)-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(A) tert-ブチル (E)-3-{2-[4-(2-クロロアセチル) ピペラジノ]-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イ

ル) エチル] - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ビリミジン-3-イル} - 2-プロペノエート

*tert*-ブチル (E) - 3- {8- [(E) - 2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 4-オキソ-2-ピペラジノ-4H-ピリド [1, 2-a] ビリミジン-3-イル} - 2-プロペノエート (206 mg, 0.405 mmol) を塩化メチレン (8 mL) に溶解し、-78℃にてトリエチルアミン (170 mL)、クロロアセチルクロライド (64 mL) を加え、暗所、室温にて終夜攪拌した。塩化メチレンで希釈し、水、5%クエン酸水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (260 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.28 (d, 6H), 1.51 (s, 9H), 3.06 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.62 (br m, 6H), 3.78 (br m, 2H), 4.10 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.88 (d, 1H).

(B) *tert*-ブチル (E) - 3- {2- [4- (2-ヨードアセチル) ピペラジノ] - 8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ビリミジン-3-イル} - 2-プロペノエート

(A) で得た *tert*-ブチル (E) - 3- {2- [4- (2-クロロアセチル) ピペラジノ] - 8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ビリミジン-3-イル} - 2-プロペノエート (240 mg, 0.405 mmol) と NaI (300 mg, 2.03 mmol) をアセトン (8 mL) 中で暗所にて3時間加熱還流した。反応液を冷却後、塩化メチレンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (226 mg) を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.28 (d, 6H), 1.52 (s, 9H), 3.10 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 8.88 (d, 1H).

(C) (E) - 3- {2- (4- [2- (4-アザ-1-アゾニアビシクロ [2.

2. 2] オクト-1-イル) アセチル] ピペラジノ) -8- [2- (4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} -2-プロベノイック アシッド

(B) 得た *tert*-ブチル (*E*)-3- {2- [4- (2-ヨードアセチル) ピペラジノ] -8- [2- (4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} -2-プロベノエート (226mg, 0.33mmol) と1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (187mg, 1.67mmol) をテトラヒドロフラン (9ml) 中で窒素雰囲気下、終夜攪拌した後、溶媒を留去し残留物をトリフルオロ酢酸 (TFA) (4ml) 中で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を中圧の逆層クロマトグラフィー (Amber k r o n c o l u m n , g r a d i e n t 100% 0.1% TFA i n H<sub>2</sub>O t o 100% CH<sub>3</sub>CN o v e r 80 m i n , 3 m l / m i n ) で精製し、表題化合物 (150mg, 75%, 2工程) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.27 (d, 6H), 3.02 (m, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.62 (m, 5H), 3.78 (m, 6H), 4.43 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.02 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.13 (d, J=7Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.63 (d, J=15.6Hz, 1H), 8.85 (d, J=7Hz, 1H) .

MS (ES+) m/z 606 (M<sup>+</sup>+1) .

以下、実施例93-97は実施例92と同様に合成した。

実施例93: (*E*)-3- {8- [2- (4-イソプロビル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2- (4- [2- (1-メチル-1*H*-イミダゾール-3-イウム-3-イル) アセチル] ピペラジノ) -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} -2-プロベノイック アシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.23 (d, J=7Hz, 6H), 3.02 (m, 1H), 3.17 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.6-3.8 (m, 6H), 3.92 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.88 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.00 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.55 (d, J=15.6Hz, 1H), 8.81 (d, J=7.2Hz, 1H), 9.24 (s, 1H) .

MS (ES+)  $m/z$  576 ( $M^+ + 1$ ).

実施例94: (E)-3-{2-4-[2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アセチル]ピペラジノ-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.26 (d, 6H), 2.05 (br m, 7H), 2.19 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.61 (br m, 6H), 3.67 (m, 8H), 4.26 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.85 (d, 1H).

MS (ES+): 605

実施例95: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(4-[2-(1-ビリジニウム)アセチル]ピペラジノ)-4H-ピリド1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.27 (d, 6H), 3.02 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.65 (m, 1H), 8.88 (m, 2H).

MS (ES+): 573

実施例96: (E)-3-{2-(4-[2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)ブタノイル]ピペラジノ)-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.25 (d, 6H), 2.07 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.20-3.80 (m, 24H), 6.99 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.86 (d, 1H).

実施例97: (E)-3-{2-(4-[2-(4-アザ-1-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル)アセチル]ピペラジノ-8-(2-[4



— (*tert*-ブチル) -1, 3-チアゾール-2-イル] エチル) -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル) -2-プロベノイック アシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 1. 29 (s, 9H), 3. 20-3. 41 (m, 5H), 3. 50-3. 79 (m, 20H), 4. 39 (s, 2H), 6. 96 (s, 1H), 7. 02 (d, 1H), 7. 13 (d, 1H), 7. 29 (s, 1H), 7. 64 (d, 1H), 8. 86 (d, 1H).

MS (ES+) : 620

実施例98: *N*-(*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル}-2-プロベノイル) メタンスルホンアミド

(*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル}-2-プロベノイックアシッド (24 mg) をジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、メタンスルホンアミド (15 mg)、ジメチルアミノピリジン (20 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドハイドロクロライド (31 mg) を加え、室温にて24時間攪拌した。酢酸エチル、ヘキサンを加え、0. 2M塩酸で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (14 mg) を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 21 (d, 6H), 3. 02 (m, 1H), 3. 15 (m, 2H), 3. 19 (s, 3H), 3. 36 (m, 2H), 3. 53 (m, 4H), 3. 70 (m, 4H), 6. 78 (s, 1H), 6. 86 (d, 1H), 6. 92 (d, J=16 Hz, 1H), 7. 17 (s, 1H), 7. 53 (d, J=16 Hz, 1H), 8. 67 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 532 (M<sup>+</sup>+1).

実施例99: *N*-(*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル}-2-プロベノイル) メタンスルホンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 28 (d, 6H), 3. 04 (m, 1H), 3. 11 (s, 3H), 3. 37 (m, 4H), 6. 73 (s, 1H), 7. 19 (d, J=7 Hz, 1H), 7. 32 (d, J=14 Hz, 1H), 7. 59 (s, 1H), 7. 72 (d, J=14 Hz, 1H), 8. 48 (s, 1

H), 9.08 (d, J=7 Hz, 1H).

MS (ES+) m/z 447 (M<sup>+</sup>+1); MS (ES-) m/z 445 (M<sup>+</sup>-1).

実施例100: N-((E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイル)-3-アミノ-1-プロパンスルホンアミド

(A) N-((E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-プロパンスルホンアミド

(E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド(53mg)をジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパンスルホンアミド(55mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドハイドロクロライド(67mg)を加え、室温にて24時間攪拌した。酢酸エチル、ヘキサンを加え、0.2M塩酸で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物(32mg)を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz) δ: 1.22 (d, J=7.2 Hz, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.90-2.05 (m, 2H), 3.00-3.80 (m, 17H), 6.70 (s, 1H), 6.85 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.35 (d, J=15.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=15.4 Hz, 1H), 9.00-9.10 (m, 2H).

(B) N-((E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイル)-3-アミノ-1-プロパンスルホンアミド

(A)で得たN-((E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-プロパンスルホンアミド(32mg

g) をトリフルオロ酢酸 (2 ml) に溶解し、40 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を逆層中圧カラムクトマトグラフィーで精製し、表題化合物 (定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.25 (d, 6H), 2.18 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.1–3.45 (m, with  $\text{CHD}_2\text{OD}$ ), 3.60 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.16 (d,  $J=16\text{Hz}$ , 1H), 7.26 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=16\text{Hz}$ , 1H), 8.82 (d, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  575 ( $\text{M}^++1$ ); MS (ES-)  $m/z$  573 ( $\text{M}^+-1$ ).

実施例 101: (E)-3-{8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノックアシッド

(A) *tert*-ブチル (E)-3-{8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-{ [(4-メチルフェニル) スルホニル] オキシ}-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート

4-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-ピリジナミン (100 mg, 0.408 mmol) をキシレン (1.2 ml) に溶解し、トリクロロフェニルマロネート (208 mg, 0.448 mmol) を加え、1.3 時間加熱還流した。反応液に *n*-ヘキサンを加え、析出した固体を濾取した。ジメチルホルムアミド (110  $\mu$ l) に氷冷下でオキシ塩化リン (190  $\mu$ l, 2.04 mmol) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。ここに氷冷下でジクロロメタン (3.0 ml) に溶解した固体を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を無水テトラヒドロフラン (4.0 ml) に懸濁し、(*tert*-ブトキシカルボニルメチレン) トリフェニルフォスフォラン (460 mg, 1.22 mmol) を加え、80°C にて 5 日間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、100:0→100:10、 $v/v$ ) 及び薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、10:1、 $v/v$ ) で精製した。得られた化合物を無水テトラヒドロフラン (600  $\mu$ l) 及びジメチルホルムアミド (600  $\mu$ l) に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン (10.2 mg, 0.08

31mmol) 及び塩化p-トルエンスルホン酸 (13.4mg, 0.0703mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロホルムにて抽出を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル、2:1、v/v) で精製し、表題化合物 (9.0mg, 3.7%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37 (6H, d, J=6.8Hz), 1.51 (9H, s), 2.48 (3H, s), 3.14-3.21 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.18 (1H, d, J=15.9Hz), 7.38-7.42 (4H, m), 7.52 (1H, d, J=1.5Hz), 7.56 (1H, d, J=16.1Hz), 7.67 (1H, d, J=15.9Hz), 8.05 (2H, d, J=8.3Hz), 9.02 (1H, d, J=7.6Hz)。

(B) *tert*-ブチル (E)-3-{8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-モルホリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1,2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート

(A) で得た *tert*-ブチル (E)-3-{8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]オキシ}-4-オキソ-4*H*-ピリド [1,2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート (9.0mg, 0.0152mmol) をジメチルホルムアミド (0.75ml) に溶解し、モルホリン (13.2μl, 0.152mmol) を加え、室温にて1晩攪拌した。反応液を濃縮後、残留物を薄層クロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル、1:1、v/v) で精製し、表題化合物 (6.7mg, 87%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (6H, d, J=6.8Hz), 1.52 (9H, s), 3.12-3.19 (1H, m), 3.62-3.64 (4H, m), 3.73-3.75 (4H, m), 6.97 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=15.9Hz), 7.16 (1H, dd, J=1.5, 7.6Hz), 7.34-7.38 (2H, m), 7.50 (2H, d, J=15.9Hz), 8.91 (1H, d, J=7.6Hz)。

(C) (E)-3-{8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-モルホリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1,2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(B) で得た *tert*-ブチル (E)-3-{8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エチニル]-2-メルホリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート (6.7 mg, 0.0132 mmol) を 1, 4-ジオキササン (260  $\mu$ l) に溶解し、4規定塩酸-1, 4-ジオキササン溶液 (260  $\mu$ l) を加え、室温にて 7 時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、残留物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、10:1, v/v) で精製し、表題化合物 (4.8 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.36 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.13-3.20 (1H, m), 3.67 (4H, t,  $J=4.4$  Hz), 3.86 (4H, t,  $J=4.4$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7.07 (1H, s), 7.33 (1H, dd,  $J=1.6$ , 7.5 Hz), 7.40 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=16.2$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 8.89 (1H, d,  $J=7.5$  Hz).

FAB-MS;  $m/z$ : 453 ( $M^+ + 1$ )

FAB-HRMS; Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_4\text{S} + \text{H}^+$ : 453.1597. Found: 453.1602.

実施例 102: (E)-3-{2-(3-ヒドロキシベリジノ)-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エチニル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(A) 4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-カルボアルデヒド

(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メタノール (5.20 g, 33.0 mmol) を塩化メチレン (100 ml) に溶解し、ピリジニウムジクロメート (14.9 g, 39.7 mmol) を加え、室温にて 19 時間攪拌した。不溶物を濾去した後、母液を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、表題化合物 (3.32 g, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.18-3.25 (1H, m), 7.34 (1H, s), 9.98 (1H, s).

(B) *tert*-ブチル N-4-[2-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-ビリジルカーバメート

*tert*-ブチル N-(4-メチル-2-ビリジル) カーバメート (6.

24 g, 30.0 mmol) を無水テトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  で *n*-ブチルリチウム (1.59 M in *n*-hexane, 47.1 ml, 74.9 mmol) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。再び  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却後、(A) で得た 4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-カルボアルデヒド (4.65 g, 30.0 mmol) の無水テトラヒドロフラン (50.0 ml) 溶液を加え、3 時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温し、酢酸エチルにて抽出を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン-酢酸エチル, 3:1 $\rightarrow$ 1:1, v/v) で精製し、表題化合物 (5.42 g, 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.53 (9H, s), 3.03-3.11 (2H, m), 3.28-3.32 (2H, m), 5.24 (1H, dd,  $J=4.2, 8.5\text{ Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=0.7\text{ Hz}$ ), 6.85 (1H, dd,  $J=1.6, 5.2\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.14 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ).

ESI-MS;  $m/z$ : 364 ( $\text{M}^++1$ )

(C) *tert*-ブチル N-4-[*(E)*-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-ピリジルカーバメート

(B) で得た *tert*-ブチル N-4-[2-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ピリジルカーバメート (5.30 g, 14.6 mmol) を無水テトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、トリエチルアミン (5.08 ml, 36.5 mmol) 及び塩化メタンスルホン (1.35 ml, 17.5 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。不溶物を濾去した後、テトラヒドロフランで洗浄後、溶媒を減圧留去した。残留物をトルエン (100 ml) に溶解し、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデック-7-エン (10.9 ml, 72.9 mmol) を加え、30 分間加熱還流した。反応液を濃縮後、1 規定塩酸を加え、クロロホルムにて抽出を行い、飽和炭酸水酸ナトリウム水溶液で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン-酢酸エチル, 5:1 $\rightarrow$ 3:1, v/v) で精製し、表題化合物 (3.76 g, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.56 (9H, s), 3.07-3.18 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.07 (1H, dd,  $J=1.2, 5.1\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J$

10240" 4224800  
=16.1 Hz), 7.50 (1H, d, J=16.1 Hz), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.26 (1H, s).

(D) 4-[ (E) -2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-ビリジナミン

(C) で得た *tert*-ブチル N-4-[ (E) -2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-ビリジルカーバメート (3.75 g, 10.9 mmol) をジクロロメタン (50.0 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (50.0 ml) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (2.65 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d, J=6.8 Hz), 3.09-3.16 (1H, m), 4.67 (1H, br s), 6.57 (1H, s), 6.80 (1H, dd, J=1.3, 5.5 Hz), 6.87 (1H, s), 7.18 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.37 (1H, d, J=16.1 Hz), 8.04 (1H, d, J=5.5 Hz).

(E) 2-ハイドロキシ-8-[ (E) -2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4H-ピリド [1, 2-a] ビリミジン-4-オン

(D) で得た 4-[ (E) -2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-ビリジナミン (2.65 g, 10.8 mmol) をトルエン (100 ml) に溶解し、トリクロロフェニルマロネート (5.50 g, 11.9 mmol) を加え、1.5時間加熱還流した。反応液を濃縮後、析出した固体を濾取し、*n*-ヘキサン及びエーテルで洗浄し、黄色固体として表題化合物 (3.14 g, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (6H, d, J=6.8 Hz), 3.14-3.21 (1H, m), 5.41 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J=1.5, 7.4 Hz), 7.46 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.51 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.66 (1H, d, J=16.1 Hz), 9.09 (1H, d, J=7.4 Hz).

(F) 2-(3-ハイドロキシペリジノ)-8-[ (E) -2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4H-ピリド [1, 2-a] ビリミジン-4-オン

(E) で得た 2-ハイドロキシ-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテンル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (1.00g, 3.19mmol) を無水テトラヒドロフラン (15.0ml) 及び無水ジメチルホルムアミド (15.0ml) に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン (585mg, 4.79mmol) 及び塩化 p-トルエンスルホンル (730mg, 3.83mmol) を加え、室温で 50 分間攪拌した。続いて 3-ハイドロキシペリジン (646mg, 6.38mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌後、3-ハイドロキシペリジン (968mg, 9.57mmol) を加え、60℃にて 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、100:0→100:1→100:2→100:5→100:10, v/v) で精製し、表題化合物 (865mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (6H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.54-1.72 (1H, m), 1.86-2.01 (3H, m), 3.11-3.21 (1H, m), 3.39-3.45 (1H, m), 3.55 (1H, d,  $J=7.1, 13.2\text{Hz}$ ), 3.73-3.78 (1H, m), 3.85-3.89 (1H, m), 4.00 (1H, d,  $J=3.1, 12.9\text{Hz}$ ), 5.65 (1H, m), 6.94 (1H, m), 7.03 (1H, d,  $J=2.0, 7.6\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 8.82 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

ESI-MS;  $m/z$ : 397 ( $\text{M}^++1$ )

(G) tert-ブチル (E)-3-{2-(3-ホルミルオキシペリジノ)-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテンル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート

ジメチルホルムアミド (15.0ml) に氷冷下でオキシ塩化リン (608  $\mu\text{l}$ , 6.52mmol) を加え、室温にて 40 分間攪拌した。これを氷冷下で (F) で得た 2-(3-ハイドロキシペリジノ)-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテンル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (862mg, 2.17mmol) のジメチルホルムアミド (15.0ml) 溶液に加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留置した。残留物を無水テトラヒドロフラン (20ml) 及び N, N-無水ジメチルホルムアミド (10



ml) に懸濁し、(*tert*-ブトキシカルボニルメチレン) トリフェニルフォスフォラン (1.64 g, 4.35 mmol) を加え、50℃にて16時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン-酢酸エチル、10:1→5:1→3:1→2:1、*v/v*) で精製し、表題化合物 (488 mg, 41%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.52 (9H, s), 1.72-1.75 (1H, m), 1.81-1.85 (1H, m), 1.94-2.03 (2H, m), 3.12-3.18 (1H, m), 3.51-3.60 (2H, m), 3.71 (1H, dd, J=6.3, 13.4 Hz), 3.82 (1H, dd, J=3.1, 13.4 Hz), 5.13-5.16 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J=1.7, 7.6 Hz), 7.34-7.37 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.51 (1H, d, J=15.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.6 Hz).

ESI-MS; *m/z*: 551 (*M*<sup>+</sup>+1)

(H) *tert*-ブチル (E)-3-{2-(3-ヒドロキシピペリジノ)-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1,2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート

(G) で得た *tert*-ブチル (E)-3-{2-(3-ホルミルオキシピペリジノ)-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1,2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート (184 mg, 0.334 mmol) をメタノール (3.0 ml) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 ml) を加え、室温にて10分間攪拌した。反応液に1規定塩酸 (1.0 ml) を加え、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-ヘキサン-酢酸エチル、2:1→2:1→1:2、*v/v*) で精製し、表題化合物 (174 mg, 100%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.52 (9H, s), 1.68-1.89 (4H, m), 3.12-3.18 (1H, m), 3.55-3.66 (3H, m), 3.93-3.96 (1H, m), 4.03 (1H, br s), 6.97 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.16 (1H, dd, J=1.6, 7.5 Hz), 7.

3.4 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=1.6$  Hz),  
7.49 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 8.89 (1H, d,  $J=7.5$  Hz).  
ESI-MS;  $m/z$ : 523 ( $M^++1$ )

(I) (E)-3-{2-(3-ヒドロキシピペリジノ)-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(H) で得た *tert*-ブチル (E)-3-{2-(3-ヒドロキシピペリジノ)-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート (43.4 mg, 0.0830 mmol) を1, 4-ジオキササン (200  $\mu$ l) に溶解し、4規定塩酸-1, 4-ジオキサン溶液を加え、室温にて3.5時間撹拌した。反応溶液を濃縮後、残留物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-水、10:1:0 $\rightarrow$ 8:3:0.1 $\rightarrow$ 7:3:1, v/v) で精製し、表題化合物 (18.9 mg, 49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.42-1.47 (1H, m), 1.55-1.59 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.97-3.74 (4H, m), 3.89-3.92 (1H, m), 4.95 (1H, br s), 6.89 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 7.42-7.46 (2H, m), 7.54-7.62 (3H, m), 7.87 (1H, d,  $J=16.6$  Hz), 8.76 (1H, d,  $J=7.8$  Hz).

ESI-MS;  $m/z$ : 467 ( $M^++1$ )

実施例103: (E)-3-(2-{3-[ (アミノカルボニル) オキシ] ピペリジノ}-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル)-2-プロペノイック アシッド

(A) *tert*-ブチル (E)-3-(2-{3-[ (アミノカルボニル) オキシ] ピペリジノ}-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル)-2-プロペノエート

*tert*-ブチル (E)-3-{2-(3-ヒドロキシピペリジノ)-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート (138 mg, 0.264 mmol) を酢酸エチル (2.6 ml) に溶解し、氷冷下でイソシアン酸トリクロロアセチル (62.6  $\mu$ l, 0.528 mmol) を加え、室温にて15分間攪拌した。反応液を濃縮後、メタノール (5.0 ml) 及び水 (0.5 ml) に溶解し、蟻酸ナトリウム (71.8 mg, 1.06 mmol) を加え、室温にて一晚攪拌した。更にクロロホルム (3.0 ml) 及び蟻酸ナトリウム (71.8 mg, 1.06 mmol) を加え、一晚攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール, 100:0 $\rightarrow$ 100:1 $\rightarrow$ 100:2, v/v) で精製し、表題化合物 (150 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.50 (9H, s), 1.70-2.04 (4H, m), 3.11-3.18 (1H, m), 3.27-3.33 (1H, m), 3.52-3.56 (1H, m), 3.68-3.74 (2H, m), 4.85 (1H, br s), 5.15 (2H, br s), 6.97 (1H, s), 7.11 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J=1.8, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, s), 7.49 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 8.89 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ).

ESI-MS;  $m/z$ : 566 ( $M^++1$ )

(B) (E)-3-(2-{3-[ (アミノカルボニル) オキシ] ピペリジノ}-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル)-2-プロペノイック アシッド

(B) で得た *tert*-ブチル (E)-3-(2-{3-[ (アミノカルボニル) オキシ] ピペリジノ}-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル)-2-プロペノエートを1, 4-ジオキサン (100  $\mu$ l) に溶解し、4規定塩酸-1, 4-ジオキサン溶液 (400  $\mu$ l) を加え、室温にて15時間攪拌した。更に4規定塩酸-1, 4-ジオキサン溶液 (400  $\mu$ l) を加え、室温にて7時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、トルエンにて共沸し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、リン酸緩衝溶液で中和し (pH 7~8)、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 混合溶

液にて抽出を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を薄層クロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、20:1、v/v）で精製し、表題化合物（8.1mg, 36%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.35 (6H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.71 (1H, m), 1.90-1.96 (3H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.38-3.40 (1H, m), 3.58-3.81 (3H, m), 4.87 (1H, br s), 6.99 (1H, s), 7.11 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, s), 7.52 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ).

ESI-MS;  $m/z$ : 510 ( $\text{M}^+ + 1$ )

実施例104: 2-(3-ヒドロキシペリジノ)-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチニル]-3-[(E)-2-(1H-1,2,3,4-テトラアゾール-5-イル)-1-エチニル]-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-4-オン

(A) *tert*-ブチル (E)-3-{2-[ (3-アセチルオキシ)ペリジノ]-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート

*tert*-ブチル (E)-3-{2-(3-ホルミルオキシペリジノ)-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート (115mg, 0.209mmol) をメタノール

(2.0ml) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (627 $\mu$ l) を加え、室温にて10分間攪拌した。反応液に1規定塩酸 (627 $\mu$ l) を加え、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をジクロロメタン (2.0ml) に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン (51.0mg, 0.418mmol) 及び無水酢酸 (29.6 $\mu$ l) を加え、室温にて10分間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル、5:1 $\rightarrow$ 3:1 $\rightarrow$ 2:1、v/v) で精製し、表題化合物 (121mg, quant.) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.

5.2 (9H, s), 1.70-1.78 (2H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 2.06 (3H, s), 3.12-3.19 (1H, m), 3.47-3.52 (1H, m), 3.61 (2H, dd,  $J=7.1, 13.2$  Hz), 3.88 (1H, dd,  $J=3.3, 13.2$  Hz), 4.96-5.00 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.06 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7.13 (1H, dd,  $J=2.0, 7.6$  Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 7.48 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 8.89 (1H, d,  $J=7.6$  Hz).  
ESI-MS;  $m/z$ : 565 ( $M^+ + 1$ )

(B) 1-(3-{(E)-3-[ (2-シアノエチル) アミノ] -3-オキシ-1-プロペニル}-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-イル)-3-ビベリジルアセテート

(A) で得た *tert*-ブチル (E)-3-{2-[ (3-アセチルオキシ) ビベリジノ] -8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル]-2-プロペノエート (121 mg, 0.214 mmol) を 1, 4-ジオキササン (1.0 ml) に溶解し、4規定塩酸-1, 4-ジオキササン溶液を加え、室温にて一晚攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をジクロロメタン (2.0 ml) に懸濁し、2-シアノエチルアミン (79  $\mu$ l, 1.07 mmol)、BOPCl (109 mg, 0.429 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (187  $\mu$ l, 1.07 mmol) を加え、1時間攪拌した。更に2-シアノエチルアミン (79  $\mu$ l, 1.07 mmol)、BOPCl (109 mg, 0.429 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (187  $\mu$ l, 1.07 mmol) を加え、一晚攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-メタノール (10:1, v/v) 混合溶液にて抽出を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、100:0 $\rightarrow$ 100:1 $\rightarrow$ 100:2, v/v) で精製し、表題化合物 (53.3 mg, 48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.70-1.79 (2H, m), 1.90-1.93 (1H, m), 2.01-2.04 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.71 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.11-3.18 (1H, m), 3.46-3.51 (1H, m),

3. 56-3. 68 (4H, m), 3. 92 (1H, dd,  $J=3.1, 13.1$  Hz), 4. 95-5. 00 (1H, m), 6. 58-6. 61 (1H, m), 6. 96 (1H, s), 7. 13 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7. 25 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 7. 31-7. 34 (2H, m), 7. 47 (1H, d,  $J=16.4$  Hz), 7. 47 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 7. 52 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 8. 83 (1H, d,  $J=7.6$  Hz).  
ESI-MS;  $m/z$ : 561 ( $M^++1$ )

(C) 1-(3-{(E)-2-[1-(2-シアノエチル)-1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]-1-エテニル}-8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-2-イル)-3-ピペリジルアセテート

(B) で得た 1-(3-{(E)-3-[(2-シアノエチル)アミノ]-3-オキソ-1-プロペニル}-8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-2-イル)-3-ピペリジルアセテート (57. 3mg, 0. 102mmol) をアセトニトリル (3. 0ml) に懸濁し、氷冷下アジ化ナトリウム (13. 3mg, 0. 204mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (25. 8 $\mu$ l, 0. 153mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。更にアジ化ナトリウム (13. 3mg, 0. 204mmol) 及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (25. 8 $\mu$ l, 0. 153mmol) を加え、3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を薄層クロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル, 1:2 $\rightarrow$ 1:3 $\rightarrow$ 0:1, v/v) で精製し、表題化合物 (26. 8mg, 45%) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 36 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 1. 73-1. 80 (4H, m), 2. 04 (3H, s), 3. 10 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 3. 13-3. 19 (1H, m), 3. 57-3. 73 (3H, m), 3. 91 (1H, dd,  $J=2.8, 13.1$  Hz), 4. 69 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 4. 95-4. 98 (1H, m), 6. 97 (1H, s), 7. 17 (1H, dd,  $J=1.5, 7.5$  Hz), 7. 36 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 7. 36 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 7. 50 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 7. 75 (1H, d,  $J=15.3$  Hz), 7. 83 (1H, d,  $J=15.3$  Hz), 8. 86 (1H, d,  $J=7.5$  Hz).

(D) 2-(3-ヒドロキシビベリジノ)-8-[ (E) -2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-[ (E) -2-(1H-1, 2, 3, 4-テトラアゾール-5-イル)-1-エテニル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン

(C) で得た 1-(3-{ (E) -2-[1-(2-シアノエチル)-1H-1, 2, 3, 4-テトラアゾール-5-イル]-1-エテニル}-8-[ (E) -2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-イル)-3-ビベリジニアセテート (25.9 mg, 0.0442 mmol) をメタノール (0.5 ml) 及び無水テトラヒドロフラン (1.0 ml) に懸濁し、氷冷下でナトリウムメトキシド (4.8 mg, 0.0884 mmol) を加え、4時間攪拌した。更にナトリウムメトキシド (4.8 mg, 0.0884 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、10:1, v/v) で精製し、表題化合物 (12.7 mg, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.32 (6H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.56-1.61 (1H, m), 1.67-1.71 (1H, m), 1.89-1.92 (1H, m), 2.03-2.07 (1H, m), 3.08-3.19 (2H, m), 3.45 (1H, s), 3.76-3.80 (1H, m), 3.84-3.88 (1H, m), 4.00 (1H, dd,  $J=2.9, 12.9\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, s), 7.34-7.36 (2H, m), 7.39 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 8.76 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ).

ESI-MS;  $m/z$ : 491 ( $\text{M}^++1$ )

実施例 105: (E) -3-{2-[ (3R) -3-ヒドロキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル]-8-[ (E) -2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロベノイック アシッド

(A) *tert*-ブチル (E) -3-{2-[ (3R) -3-ホルミルオキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル]-8-[ (E) -2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロベノエート

2-ハイドロキシ-8-[*(E)*-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4*H*-ピリド[1, 2-*a*]ピリミジン-4-オン(500mg, 1.60mmol)を実施例102の(F)及び(G)と同様に処理し、表題化合物(488mg, 56%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35(6H, d, J=6.8Hz), 1.52(9H, s), 1.73-1.75(1H, m), 1.83-1.85(1H, m), 1.95-2.03(2H, m), 3.13-3.17(1H, m), 3.54-3.60(2H, m), 3.71(1H, dd, J=6.2, 13.5Hz), 3.82(1H, dd, J=3.2, 13.5Hz), 5.14-5.16(1H, m), 6.97(1H, s), 7.07(1H, d, J=15.6Hz), 7.14(1H, dd, J=1.6, 7.6Hz), 7.34-7.37(2H, m), 7.49(1H, d, J=16.0Hz), 7.51(1H, d, J=15.6Hz), 8.10(1H, s), 8.89(1H, d, J=7.6Hz)。

(B) *tert*-ブチル (*E*)-3-{2-[ (3*R*)-3-ハイドロキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル]-8-[ (*E*)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4*H*-ピリド[1, 2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート

(A) で得た *tert*-ブチル (*E*)-3-{2-[ (3*R*)-3-ホルミルオキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル]-8-[ (*E*)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4*H*-ピリド[1, 2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート(488mg, 0.886mmol)を実施例102(H)と同様に処理し、表題化合物(373mg, 81%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35(6H, d, J=6.8Hz), 1.52(9H, s), 1.82-1.88(4H, m), 3.11-3.18(1H, m), 3.54-3.67(3H, m), 3.95-3.98(1H, m), 4.03(1H, br s), 6.97(1H, s), 7.05(1H, d, J=15.7Hz), 7.16(1H, dd, J=1.8, 7.6Hz), 7.34(1H, d, J=16.1Hz), 7.34(1H, s), 7.49(1H, d, J=16.1Hz), 7.50(1H, d, J=15.7Hz), 8.89(1H, d, J=7.6Hz)。

(C) (*E*)-3-{2-[ (3*R*)-3-ハイドロキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル]-8-[ (*E*)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-



2-イル) - 1-エテニル] - 4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} - 2-プロペノイック アシッド

(B) で得た *tert*-ブチル (*E*)-3-{2-[ (3*R*)-3-ハイドロキシヘキサヒドロ-1-ビリジニル] - 8-[ (*E*)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 1-エテニル] - 4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} - 2-プロペノエート (105 mg, 0.201 mmol) を実施例102 (I) と同様に処理し、表題化合物 (64.0 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.40-1.45 (1H, m), 1.54-1.57 (1H, m), 1.80-1.83 (1H, m), 1.89-1.93 (1H, m), 2.96-3.19 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.88-3.90 (1H, m), 4.92 (1H, br s), 6.87 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.58-7.59 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, d, 8.1Hz)。

実施例106: (*E*)-3-{2-[ (3*S*)-3-ハイドロキシヘキサヒドロ-1-ビリジニル] - 8-[ (*E*)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 1-エテニル] - 4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} - 2-プロペノイック アシッド

(A) *tert*-ブチル (*E*)-3-{2-[ (3*S*)-3-ホルミルオキシヘキサヒドロ-1-ビリジニル] - 8-[ (*E*)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 1-エテニル] - 4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} - 2-プロペノエート

2-ハイドロキシ-8-[ (*E*)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) - 1-エテニル] - 4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (500 mg, 1.60 mmol) を実施例102 (F) 及び (G) と同様に処理し、表題化合物 (164 mg, 19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.52 (9H, s), 1.73-1.75 (1H, m), 1.81-1.85 (1H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 3.11-3.18 (1H, m), 3.54-3.57 (2H, m), 3.70 (1H, dd,  $J=6.5, 13.1\text{ Hz}$ ), 3.82 (1H, d,  $J=13.5\text{ Hz}$ ), 5.15 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.06 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=1.6, 7.4\text{ Hz}$ ), 7.32-7.36 (2H, m),

7. 48 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7. 51 (1H, d,  $J=15.4$  Hz), 8. 10 (1H, s), 8. 87 (1H, d,  $J=7.4$  Hz).

(B) *tert*-ブチル (E)-3-{2-[ (3S)-3-ハイドロキシヘキサヒドロ-1-ビリジニル]-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a] ビリミジン-3-イル}-2-プロペノエート

(A) で得た *tert*-ブチル (E)-3-{2-[ (3S)-3-ホルミルオキシヘキサヒドロ-1-ビリジニル]-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a] ビリミジン-3-イル}-2-プロペノエート (164 mg, 0. 298 mmol) を実施例 102 (H) と同様に処理し、表題化合物 (156 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 35 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1. 52 (9H, s), 1. 81-1. 91 (4H, m), 3. 11-3. 18 (1H, m), 3. 60-3. 63 (3H, m), 3. 86-3. 89 (1H, m), 4. 02 (1H, brs), 6. 97 (1H, s), 7. 04 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7. 13 (1H, dd,  $J=1.7, 7.6$  Hz), 7. 31 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7. 32 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 7. 48 (1H, d,  $J=16.0$  Hz), 7. 49 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 8. 87 (1H, d,  $J=7.6$  Hz).

(C) (E)-3-{2-[ (3S)-3-ハイドロキシヘキサヒドロ-1-ビリジニル]-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a] ビリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(B) で得た *tert*-ブチル (E)-3-{2-[ (3S)-3-ハイドロキシヘキサヒドロ-1-ビリジニル]-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a] ビリミジン-3-イル}-2-プロペノエート (72. 7 mg, 0. 139 mmol) を実施例 102 (I) と同様に処理し、表題化合物 (35. 5 mg, 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1. 29 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1. 42-1. 45 (1H, m), 1. 56-1. 59 (1H, m), 1. 81-1. 85 (1H, m), 1. 93-1. 95 (1H, m), 2. 97-3. 20 (3H, m), 3. 62 (1H, m), 3. 69-3. 74 (1H, m),

3. 89-3. 92 (1H, m), 4. 90 (1H, br s), 6. 89 (1H, d, J=15. 4Hz), 7. 42-7. 46 (1H, m), 7. 55 (1H, d, J=16. 2Hz), 7. 61-7. 62 (2H, m), 7. 87 (1H, d, J=16. 2Hz), 8. 76 (1H, d, 7. 6Hz), 11. 84 (1H, br s).

実施例107: (E)-3-(2-{(3R)-3-[(アミノカルボニル)オキシ]ヘキサヒドロ-1-ピリジニル}-8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル)-2-プロペノイックアシッド

*tert*-ブチル (E)-3-{2-[(3R)-3-ヒドロキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル]-8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート (109mg, 0. 209mmol) を実施例103 (A) 及び (B) と同様に処理し、表題化合物 (89. 7mg, 84%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 29 (6H, d, J=6. 9Hz), 1. 66 (2H, m), 1. 88-1. 98 (2H, m), 3. 05-3. 12 (1H, m), 3. 36-3. 54 (3H, m), 3. 86 (1H, d, J=10. 0Hz), 4. 60 (1H, m), 6. 47 (2H, br s), 6. 90 (1H, d, J=15. 2Hz), 7. 42 (1H, s), 7. 45 (1H, d, J=15. 2Hz), 7. 55 (1H, d, J=16. 2Hz), 7. 62-7. 64 (2H, m), 7. 88 (1H, d, J=16. 2Hz), 8. 77 (1H, d, J=7. 3Hz), 11. 90 (1H, br s).

実施例108: (E)-3-(2-{(3S)-3-[(アミノカルボニル)オキシ]ヘキサヒドロ-1-ピリジニル}-8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル)-2-プロペノイックアシッド

*tert*-ブチル (E)-3-{2-[(3S)-3-ヒドロキシヘキサヒドロ-1-ピリジニル]-8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート (83. 6mg, 0. 160mmol) を実施例103 (A) 及び (B) と同様に処理し、表題化合物

(59.4 mg, 73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.66 (2H, m), 1.88 (1H, m), 1.98 (1H, m), 3.06-3.13 (1H, m), 3.43-3.51 (3H, m), 3.86 (1H, d,  $J=11.7\text{ Hz}$ ), 4.61 (1H, m), 6.47 (2H, br s), 6.90 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, s), 7.46 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.62-7.64 (2H, m), 7.88 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 11.90 (1H, br s).

実施例109: (E)-3-(2-{3-[ジメチルアミノ]カルボニル}ペリジノ)-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2-プロペノイック アシッド

(A) N3, N3-ジメチル-1-{8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-イル}-3-ビペリジんカルボキシアミド

実施例101 (E) で得た2-ハイドロキシ-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (164 mg, 0.523 mmol) を無水テトラヒドロフラン (2.5 ml) 及び無水ジメチルホルムアミド (2.5 ml) に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン (83.0 mg, 0.680 mmol) 及び塩化p-トルエンスルホン (110 mg, 0.576 mmol) を加え、0℃で3時間攪拌した。続いてトリエチルアミン (729  $\mu\text{l}$ , 5.23 mmol) 及びN3, N3-ジメチル-3-ビペリジんカルボキシアミド・トリフルオロ酢酸塩 (707 mg, 2.62 mmol) を加え、0℃で1時間、室温で30分間、60℃で19時間攪拌後、トリエチルアミン (40.0  $\mu\text{l}$ , 0.287 mmol) 及びN3, N3-ジメチル-3-ビペリジんカルボキシアミド・トリフルオロ酢酸塩 (400 mg, 1.48 mmol) を加え、60℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、100:1→100:3, v/v) で精製し、表塩化合物 (168 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (6H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 1.52-1.62 (1H, m), 1.73 (1H, s), 1.81-1.97 (3

H, m), 2.70–2.76 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.04–3.18 (2H, m), 4.35 (1H, m), 4.65 (1H, m), 5.63 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.03 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.23 (1H, s), 7.32 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 8.82 (1H, d,  $J=7.3$  Hz).

(B) *tert*-ブチル (E)-3-(2-{3-[ジメチルアミノ]カルボニル}ピペリジノ)-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル)-2-プロベノエト

ジメチルホルムアミド (3.0 ml) に氷冷下でオキシ塩化リン (104  $\mu$ l, 1.12 mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。これを氷冷下でジメチルホルムアミド (4.0 ml) に溶解した (A) で得た N3, N3-ジメチル-1-{8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-イル}-3-ピペリジンカルボキシアミド (168 mg, 0.372 mmol) に加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を無水テトラヒドロフラン (3 ml) 及び N, N-無水ジメチルホルムアミド (3 ml) に懸濁し、(*tert*-ブトキシカルボニルメチレン) トリフェニルフォスフォラン (280 mg, 0.744 mmol) を加え、50℃にて37時間攪拌した。さらに (*tert*-ブトキシカルボニルメチレン) トリフェニルフォスフォラン (280 mg, 0.744 mmol) を加え80℃にて5時間攪拌した後、反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール, 100:1→100:2, v/v) で精製し、表題化合物 (167 mg, 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.51 (9H, s), 1.65–1.68 (1H, m), 1.81–1.84 (1H, m), 1.89–1.94 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.04–3.17 (4H, m), 3.22 (3H, s), 4.05 (1H, m), 4.24 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.06 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J=7.6$ ), 7.34 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.46 (1H, s), 7.47 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=15.6$ ), 8.89 (1H, d,  $J=7.6$  Hz).

(C) (E)-3-(2-{3-[ (ジメチルアミノ) カルボニル] ピペリジノ}-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル)-2-プロペノイック アシッド

(B) で得た *tert*-ブチル (E)-3-(2-{3-[ (ジメチルアミノ) カルボニル] ピペリジノ}-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル)-2-プロペノエート (71.0 mg, 0.123 mmol) にトリフルオロ酢酸 (3.0 ml) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にトリフルオロ酢酸を減圧留去し、0.1規定水酸化ナトリウム、リン酸緩衝溶液で中和し (pH 7~8)、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、残留物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-水、8:3:1、v/v/v 下層) で精製し、表題化合物 (39.0 mg, 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.64 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.87 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.04 (2H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.15 (3H, s), 3.92 (1H, m), 4.08 (1H, m), 6.89 (1H, d,  $J=15.4$ ), 7.42 (1H, s), 7.43 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, s), 7.62 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).  
EI-MS;  $m/z$ : 522 ( $M^++1$ )

実施例110: (E)-3-(8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-{3-[ (メチルアミノ) カルボニル] ピペリジノ}-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル)-2-プロペノイック アシッド

(A) N3-メチル-1-[8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-イル]-3-ピペリジニルカルボキシアミド

2-ハイドロキシ-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (157 mg, 0.501 mmol) を無水テトラヒドロフラン

(2.5 ml) 及び無水ジメチルホルムアミド (2.5 ml) に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン (80.0 mg, 0.651 mmol) 及び塩化p-トルエンスルホン (105 mg, 0.551 mmol) を加え、0℃で1.5時間攪拌した。続いてトリエチルアミン (698 µl, 5.01 mmol) 及びN3-メチル-3-ピペリジンカルボキシアミド・塩酸塩 (448 mg, 2.50 mmol) を加え、60℃で5.5時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。

残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、100:2→100:3, v/v) で精製し、表題化合物 (174 mg, 79%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.60 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.94 (1H, m), 2.02-2.05 (1H, m), 2.36-2.38 (1H, m), 2.83 (3H, d, J=4.9), 3.13-3.20 (2H, m), 3.59 (1H, dd, J=8.8, 13.7), 4.00 (1H, m), 4.24 (1H, m), 5.62 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.05 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.27 (1H, s), 7.33 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.46 (1H, d, J=16.1 Hz), 8.83 (1H, d, J=7.8 Hz) .

(B) *tert*-ブチル (E)-3-(8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-{3-[(メチルアミノ)カルボニル]ピペリジン}-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-3-イル)-2-プロペノエート

ジメチルホルムアミド (3.0 ml) に氷冷下でオキシ塩化リン (111 µl, 1.19 mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。これを氷冷下でジメチルホルムアミド (4.0 ml) に溶解した (A) で得たN3-メチル-1-{8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-2-イル}-3-ピペリジンカルボキシアミド (174 mg, 0.398 mmol) に加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を無水テトラヒドロフラン (3 ml) 及びジメチルホルムアミド (3 ml) に懸濁し、(*tert*-ブトキシカルボニルメチレン)トリフェニルフォスホラン (449 mg, 1.19 mmol) を加え、75℃

にて24時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、100:0→100:3、v/v）で精製し、表題化合物（192mg、86%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (6H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.54 (9H, m), 1.65–1.68 (1H, m), 1.85–1.90 (1H, m), 1.95–2.00 (2H, m), 2.77 (3H, d,  $J=4.6$ ), 2.82 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.11–3.17 (2H, m), 3.90–4.00 (1H, m), 4.45–4.50 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.09 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=1.7$ ), 7.30 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.40–7.70 (2H, m), 8.86 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

(C) (E)-3-(8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチニル]-2-{3-[(メチルアミノ)カルボニル]ピペリジノ}-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2-プロペノイックアシッド

(B) で得た *tert*-ブチル (E)-3-(8-[(E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチニル]-2-{3-[(メチルアミノ)カルボニル]ピペリジノ}-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2-プロペノエート (192mg, 0.341mmol) にトリフルオロ酢酸 (5.0ml) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応後トリフルオロ酢酸を減圧留去し、0.1規定水酸化ナトリウム、リン酸緩衝溶液で中和し (pH 7~8)、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を薄層クロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、残留物を薄層クロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール-水、8:3:1、v/v下層）で精製し、表題化合物 (49.0mg, 28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.62–1.71 (2H, m), 1.77 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.58 (3H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 3.05–3.13 (3H, m), 3.27 (1H, m), 3.89 (1H, m), 4.08 (1H, m), 6.89 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, s), 7.42 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=$



7. 6 Hz) .

EI-MS ; m/z : 508 ( $M^+ + 1$ )

実施例 111 : 8-(E)-2-[4-(tert-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1-エテニル-3-(2H-1, 2, 3, 4-テトラアゾール-5-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン

(A) [4-(tert-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル] メタノール

エチルチオオキザメート (4.94 g, 37.1 mmol) を無水エタノール (250 ml) に溶解し、1-ブロモビナロン (4.99 ml, 37.1 mmol) を加え、4時間加熱還流した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルにて抽出を行い、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を無水エタノール (200 ml) に溶解し、ヒドロホウ素化ナトリウム (2.10 g, 55.6 mmol) を加え、室温にて16時間攪拌した。さらに水素化ほう素ナトリウム (500 mg, 13.2 mmol) を加え室温にて4時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残留物を-78℃にて冷却することで得られた白色固体を濾取し、表題化合物 (2.77 g, 44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.33 (9H, s), 4.92 (2H, s), 6.86 (1H, s) .

(B) 4-(tert-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-カルボアルデヒド

(A) で得た [4-(tert-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル] メタノール (2.77 g, 16.2 mmol) を塩化メチレン (45 ml) に溶解し、ピリジニウムジクロメート (12.2 g, 32.3 mmol) を加え、室温にて13.5時間攪拌した。不溶物を濾去した後、母液を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製し、表題化合物 (2.71 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 (9H, s), 7.36 (1H, s), 9.98 (1H, s) .

(C) tert-ブチル N-(4-{2-[4-(tert-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシエチル}-2-ビリジル) カーバメート

tert-ブチル N-(4-メチル-2-ビリジル) カーバメート (3.

11 g, 14.9 mmol) を無水テトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  で *n*-ブチルリチウム (1.59 M in *n*-hexane, 19.7 ml, 31.3 mmol) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。再び  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却後、(B) で得た 4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒド (2.30 g, 13.6 mmol) の無水テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え、30 分間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温し、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン-酢酸エチル, 2:1 $\rightarrow$ 1:1, v/v) で精製し、表題化合物 (2.29 g, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (9H, s), 1.53 (9H, s), 3.08 (1H, dd,  $J=8.4, 13.8\text{ Hz}$ ), 3.29 (1H, dd,  $J=4.2, 13.8$ ), 5.23 (1H, dd,  $J=4.2, 8.4\text{ Hz}$ ), 6.83 (1H, s), 6.85 (1H, dd,  $J=1.5, 5.1\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ).

(D) *tert*-ブチル N-(4-(E)-{2-[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-エテニル}-2-ピリジル) カバメート

(C) で得た *tert*-ブチル N-(4-{2-[4-(*tert*-ブチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシエチル}-2-ピリジル) カバメート (1.80 g, 4.77 mmol) を無水テトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.33 ml, 16.7 mmol) 及び塩化メタンスルホニル (738  $\mu\text{l}$ , 9.54 mmol) を加え、 $0^{\circ}\text{C}$  にて 3.5 時間攪拌した。不溶物を濾去した後、テトラヒドロフランで洗浄後、溶媒を減圧留去した。残留物をトルエン (30 ml) に溶解し、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデック-7-エン (1.07 ml, 7.15 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン-酢酸エチル, 3:1 $\rightarrow$ 2:1, v/v) で精製し、表題化合物 (1.23 g, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (9H, s), 1.55 (9H, s), 6.89 (1H, s), 7.08 (1H, dd,  $J=1.5, 5.4\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.21 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ).

(E) 4-(E)-2-[4-(tert-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1-エチニル-2-ピリジナミン

(D) で得た tert-ブチル N-(4-(E)-2-[4-(tert-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1-エチニル-2-ピリジル) カーバメート (585 mg, 1.63 mmol) をトリフルオロ酢酸 (15 ml) に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (422 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.38 (9H, s), 6.62 (1H, s), 6.84 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, s), 7.17 (1H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ).

(F) 8-(E)-2-[4-(tert-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1-エチニル-3-(2H-1, 2, 3, 4-テトラアゾール-5-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン

エチル 3-(ジメチルアミノ)-2-[2-(4-メトキシベンジル)-2H-1, 2, 3, 4-テトラアゾール-5-イル]-2-プロペノエート (150 mg, 0.453 mmol) をプロピオン酸 (2.0 ml) に溶解し、(E) で得た 4-(E)-2-[4-(tert-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1-エチニル-2-ピリジナミン (98.0 mg, 0.378 mmol) に加え、3 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、表題化合物 (175 mg, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40 (9H, s), 3.79 (3H, s), 5.81 (2H, s), 6.89 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, s), 7.41 (1H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 7.42 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, s), 9.21 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 9.21 (1H, s).

(G) 8-(E)-2-[4-(tert-ブチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1-エチニル-3-(2H-1, 2, 3, 4-テトラアゾール-5-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン

(F) で得た 8-(E)-2-[4-(tert-ブチル)-1, 3-チア

ゾール-2-イル]-1-エテニル-3-(2*H*-1, 2, 3, 4-テトラアゾール-5-イル)-4*H*-ピリド[1, 2-*a*]ピリミジン-4-オン(170mg, 0.340mmol)にトリフルオロ酢酸(4.0ml)を加え、60℃にて3時間攪拌した。反応後トリフルオロ酢酸を減圧留去し、0.1規定水酸化ナトリウム、リン酸緩衝溶液で中和し(pH7~8)、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物より析出した黄色固体を濾取し、表題化合物(20.0mg, 15%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.35 (9H, s), 7.47 (1H, s), 7.67 (1H, d, *J*=16.1Hz), 8.03 (1H, d, *J*=16.1Hz), 8.04 (1H, d, *J*=1.9Hz), 8.13 (1H, d, *J*=1.9Hz), 9.11 (1H, d, *J*=7.3Hz), 9.17 (1H, s).

ESI-MS; *m/z*: 380 (*M*<sup>+</sup>+1)

実施例112: (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(テトラヒドロ-3-フラニルメトキシ)-4*H*-ピリド[1, 2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

(A) *tert*-ブチル (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(テトラヒドロ-3-フラニルメトキシ)-4*H*-ピリド[1, 2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート

*tert*-ブチル (*E*)-3-(2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド[1, 2-*a*]ピリミジン-3-イル)-2-プロペノエート(17mg)にジメチルホルムアミド(3ml)、ジイソプロピルエチルアミン(500ml)、3-(ヨードメチル)テトラヒドロフラン(50ml)を加え、80℃にて16時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和食塩水を加え、有機層をさらに飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(14mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (6H, d, *J*=7.1Hz), 1.52 (9H, s), 1.75 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.82 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.26 (2H, m), 3.39 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.92 (2H, m), 4.42 (2H, m), 6.74 (1H, s), 7.02 (1H, m),

7. 13 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 7. 34 (1H, s), 7. 91 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 8. 99 (1H, d,  $J=7.3$  Hz).

(B) (E)-3-[8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(テトラヒドロ-3-フラニルメトキシ)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル]-2-プロペノイックアシッド

(A) で得た *tert*-ブチル (E)-3-[8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(テトラヒドロ-3-フラニルメトキシ)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル]-2-プロペノエート (10 mg) を塩化メチレン (1 ml)、蟻酸 (1 ml) に溶解し、5時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (14 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 29 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1. 79 (1H, m), 2. 16 (1H, m), 2. 83 (1H, m), 3. 07 (1H, m), 3. 26 (2H, m), 3. 39 (2H, m), 3. 73 (2H, m), 3. 81 (1H, m), 3. 93 (2H, m), 4. 42 (2H, m), 6. 73 (1H, s), 7. 02 (1H, m), 7. 15 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 7. 33 (1H, s), 8. 05 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 8. 99 (1H, d,  $J=6.5$  Hz).

実施例 113: 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-3-[ (E)-2-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-1-エチニル]-2-(テトラヒドロ-3-フラニルメトキシ)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン

(A) (E)-2-[8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(テトラヒドロ-3-フラニルメトキシ)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル]-1-エチニルシアニド

(E)-2-[2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル]-1-エチニルシアニド (100 mg) にジメチルホルムアミド (5 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (500 ml)、3-(ヨロドメチル)テトラヒドロフラン (200 ml) を加え、80℃にて2時間攪拌後、室温で終夜攪拌した。反応液にクロロホルム、水に分配後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (51 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.78 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.79 (1H, m), 3.05 (1H, m), 3.29 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.93 (2H, m), 4.42 (2H, m), 6.74 (1H, s), 6.68 (1H, d,  $J=16.3\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, s), 7.64 (1H, d,  $J=16.3\text{ Hz}$ ), 8.97 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

(B) 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-3-[(*E*)-2-(1*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-1-エチニル]-2-(テトラヒドロ-3-フラニルメトキシ)-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-4-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.80 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.27 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.80 (2H, m), 3.96 (2H, m), 4.47 (2H, m), 6.76 (1H, s), 7.04 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.90 (1H, d,  $J=16.3\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=16.3\text{ Hz}$ ), 8.99 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ).

実施例114: (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(2-ピリジルメトキシ)-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}-\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.29 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.77 (2H, m), 5.96 (2H, s), 7.18 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, m), 8.31 (1H, m), 8.68 (1H, m), 8.92 (1H, m), 9.04 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

実施例115: (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(3-ピリジルメトキシ)-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}-\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.29 (1H, m), 3.45 (2H, m), 3.83 (2H, m), 5.85 (2H, s), 7.07 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.46 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 8.18 (1H, m), 8.82 (2H, m), 9.01 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 9.24 (1H, s).

実施例 116: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(4-ビリジルメトキシ)-4H-ピリド [1,2-a]ビリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.35 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.29 (1H, m), 3.37 (2H, m), 3.70 (2H, m), 5.97 (2H, s), 7.16 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.52 (2H, s), 8.08 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 8.20 (2H, m), 8.88 (2H, m), 9.06 (1H, d,  $J=7.0$  Hz).

実施例 117: (E)-3-{8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチル]-4-オキソ-2-(テトラヒドロ-3-フラニルメトキシ)-4H-ピリド [1,2-a]ビリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

(A) 8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチル]-2-(テトラヒドロ-3-フラニルメトキシ)-4H-ピリド [1,2-a]ビリミジン-4-オン

2-ハイドロキシ-8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エチル]-4H-ピリド [1,2-a]ビリミジン-4-オン (210 mg, 0.670 mmol) をジメチルホルムアミド (6.0 ml) に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン (600  $\mu$ l) 及び 3-(イオドメチル)テトラヒドロフラン (334  $\mu$ l) を加え、80℃にて一晚攪拌した。更にジイソプロピルエチルアミン (600  $\mu$ l) 及び 3-(イオドメチル)テトラヒドロフラン (334  $\mu$ l) を加え、80℃にて一晚攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、100:0→100:1→100:2→100:5、v/v) で精製し、表題化合物 (277 mg, quant.) を得た。

(B) *tert*-ブチル (E)-3-{8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-2-(テトラヒドロ-3-フラニルメトキシ)-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート

ジメチルホルムアミド (3.0 ml) に氷冷下でオキシ塩化リン (187 μl, 2.02 mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。これを氷冷下でジメチルホルムアミド (3.0 ml) に溶解した8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-2-(テトラヒドロ-3-フラニルメトキシ)-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (277 mg, (A) で得) に加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を無水テトラヒドロフラン (6.0 ml) 及びN, N-無水ジメチルホルムアミド (3.0 ml) に懸濁し、(*tert*-ブトキシカルボニルメチレン) トリフェニルフォスフォラン (505 mg, 1.34 mmol) を加え、50℃にて16時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン-酢酸エチル, 5:1→3:1→2:1→1:1, v/v) で精製し、表題化合物 (215 mg, 61%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.36 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.53 (9H, s), 1.80 (1H, dt, J=7.3, 12.8 Hz), 2.12-2.21 (1H, m), 2.80-2.87 (1H, m), 3.12-3.19 (1H, m), 3.73 (1H, dd, J=5.4, 8.8 Hz), 3.81 (1H, dd, J=7.7, 15.2 Hz), 3.91-3.97 (2H, m), 4.44-4.47 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=16.3 Hz), 7.31 (1H, d, J=1.8, 7.5 Hz), 7.39 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.54 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.92 (1H, d, J=16.3 Hz), 9.04 (1H, d, J=7.5 Hz).

ESI-MS; m/z: 524 (M<sup>+</sup>+1)

(C) (E)-3-{8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-2-(テトラヒドロ-3-フラニルメトキシ)-4*H*-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(B) で得た *tert*-ブチル (E)-3-{8-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキシ



—2— (テトラヒドロ—3—フランイルメトキシ)—4*H*-ピリド [1, 2—*a*] ピリミジン—3—イル}—2—プロペノエート (101 mg, 0.193 mmol) を1, 4—ジオキサソ (1.6 ml) に溶解し、4規定塩酸—1, 4—ジオキサソ溶液 (3.2 ml) を加え、室温にて16.25時間撹拌した。反応溶液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、リン酸緩衝溶液で中和し (pH 7~8)、クロロホルム—メタノール (10:1, v/v) 混合溶液にて抽出を行い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム—メタノール, 20:1, v/v) で精製し、表題化合物 (77.1 mg, 86%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.36 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.17–1.85 (1H, m), 2.13–2.22 (1H, m), 2.82–2.89 (1H, m), 3.13–3.19 (1H, m), 3.74 (1H, dd, J=5.4, 8.8 Hz), 3.82 (1H, dd, J=7.7, 15.5 Hz), 3.93–3.98 (2H, m), 4.44–4.52 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=15.9 Hz), 7.36–7.41 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=16.1 Hz), 8.03 (1H, d, J=15.9 Hz), 9.03 (1H, d, J=7.3 Hz)。

ESI-MS; m/z: 468 (M<sup>+</sup>+1)

実施例 118: 8—[2—(4—イソプロピル—1, 3—チアゾール—2—イル) エチル]—2—モルフォリノ—3—(1*H*—1, 2, 3, 4—テトラゾール—5—イル)—4*H*-ピリド [1, 2—*a*] ピリミジン—4—オン

(A) 8—[2—(4—イソプロピル—1, 3—チアゾール—2—イル) エチル]—2—ヒドロキシ—3—[(4—メトキシベンジル) テトラゾール—5—イル]—4*H*-ピリド [1, 2—*a*] ピリミジン—4—オン

4—[2—(4—イソプロピル—1, 3—チアゾール—2—イル) エチル]—2—アミノピリジン (50 mg)、ジエチル 2—[1—(4—メトキシベンジル) テトラゾール—5—イル] マロネート (141 mg) をプロモベンゼン中で150°Cにて4時間加熱撹拌する。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (73 mg) をクリーム色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) τ: 1.22 (d, J=6.6 Hz, 6H), 3.02 (m, 1H), 3.20–3.40 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 5.80 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.80 (bs, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.30–7.50 (m, 3H), 9.00 (bs, 1H)。

MS (−),  $m/z$ , 502 ( $M-H^+$ ).

(B) 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-トシルオキシ-3-[(4-メトキシベンジル)テトラゾール-5-イル]-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-4-オン

(A) で得られた 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ヒドロキシ-3-[(4-メトキシベンジル)テトラゾール-5-イル]-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-4-オン (73 mg) を塩化メチレン (2 ml) に溶解し、0°C にてジメチルアミノピリジン (5 mg)、トリエチルアミン (40 ml)、*p*-トルエンスルフォニルクロリド (83 mg) を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (61 mg, 64%) を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 6H), 2.42 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.85 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 2H), 7.15 (d,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.24 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 2H), 7.35 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 2H), 7.42 (s, 1H), 7.90 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 2H), 9.01 (d,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 1H).

(C) 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-3-(1-*p*-メトキシベンジル-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-4-オン

(B) で得た 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-トシルオキシ-3-[(4-メトキシベンジル)テトラゾール-5-イル]-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-4-オン (61 mg) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解し、モルフォリン (40 ml) を室温にて加え、同温にて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (31 mg, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 6H), 3.06 (m, 1H), 3.30-3.70 (m, 12H), 3.78 (s, 3H), 5.76 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.77 (d,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.86 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 2H), 7.14 (s, 1H),

7. 36 (d, J=7. 2 Hz, 2H), 8. 88 (m, J=7. 5 Hz, 1H).

(D) 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン

(C) で得た 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-3-(1-p-メトキシベンジル-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン (10 mg) をトリフルオロ酢酸 (1 ml) に溶解し、アニソール (50 ml) を加え室温にて4時間攪拌した。溶媒留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (7 mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 25 (d, 6H), 3. 04 (m, 1H), 3. 22 (t, 2H), 3. 38 (t, 2H), 3. 66 (m, 4H), 3. 82 (m, 4H), 6. 73 (s, 1H), 6. 89 (m, 1H), 7. 22 (m, 1H), 8. 83 (d, 1H). MS (ES-) m/z 451 ( $\text{M}^+-1$ ).

以下実施例 119-121 は実施例 118 と同様に合成した。

実施例 119: 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(3-ピリジルメトキシ)-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 21 (d, 6H), 2. 98 (m, 1H), 3. 25 (t, 2H), 3. 36 (t, 2H), 5. 73 (s, 2H), 6. 71 (s, 1H), 7. 16 (d, 1H), 7. 31 (m, 1H), 7. 42 (s, 1H), 8. 10 (d, 1H), 8. 41 (d, 1H), 8. 69 (s, 1H), 8. 99 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 475 ( $\text{M}^++1$ ); MS (ES-) m/z 473 ( $\text{M}^+-1$ ).

実施例 120: 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ジメチルアミノ-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1. 24 (d, 6H), 2. 95 (s, 6H),

3. 01 (m, 1H), 3. 21 (t, 2H), 3. 41 (t, 2H), 6. 95 (s, 1H), 7. 00 (m, 1H), 7. 23 (s, 1H), 8. 80 (d, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  512 ( $M^+ + 1$ ); MS (ES-)  $m/z$  510 ( $M^+ - 1$ ).

実施例121: 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(4-シアノピペリジノ)-3-(1*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4*H*-ピリド[1, 2-*a*]ピリミジン-4-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 33 (d, 6H), 2. 02 (m, 2H), 2. 10 (m, 2H), 2. 95 (m, 1H), 3. 20 (m, 4H), 3. 45 (m, 2H), 3. 62 (m, 1H), 3. 79 (m, 2H), 6. 82 (s, 1H), 6. 90 (d, 1H), 7. 18 (s, 1H), 8. 85 (d, 1H).

MS (ES-)  $m/z$  476 ( $M^+ + 1$ ); 474 ( $M^+ - 1$ ).

実施例122: 4-イソプロピル-2-(2-(3-[[4-メチルフェニル]スルフォニル]アミノカルボニル)アミノ)-4-オキソ-4*H*-ピリド[1, 2-*a*]ピリミジン-8-イル)エチル)-1, 3-チアゾール

(A) *tert*-ブチル *N*-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド[1, 2-*a*]ピリミジン-3-イルカルバメート

4-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-アミノピリジン (300mg)、メチル 2-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ジメチルアミノプロペノエート (445mg) にキシレン (2 ml) を加え 140°C で 6. 5 時間加熱攪拌した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (200mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 21 (d,  $J=6. 9\text{ Hz}$ , 6H), 3. 01 (m, 1H), 3. 22 (t,  $J=7. 8\text{ Hz}$ , 2H), 3. 37 (t,  $J=7. 8\text{ Hz}$ , 2H), 6. 72 (s, 1H), 6. 96 (d,  $J=7. 2\text{ Hz}$ , 1H), 7. 25 (s, 1H), 7. 47 (s, 1H), 8. 83 (d,  $J=7. 5\text{ Hz}$ , 1H), 9. 14 (s, 1H).

MS (+),  $m/z$ , 415 ( $M+H^+$ ), 829 ( $2M+H^+$ ).

(B) 3-アミノ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン

(A) で得られた *tert*-ブチル *N*-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イルカルバメート (200 mg) を 2 ml のトリフルオロ酢酸で室温にて 1 時間処理し、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (定量的) を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28 (d, J=6.9 Hz, 6H), 3.06 (m, 1H), 3.23 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.39 (t, J=7.8 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.95 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.80 (d, J=7.5 Hz, 1H).

MS (+), *m/z*, 315 (M+H<sup>+</sup>).

(C) 4-イソプロピル-2-(2-3-[[(4-メチルフェニル) スルフォニル] アミノカルボニル) アミノ]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-8-イルエチル)-1, 3-チアゾール

(B) で得られた 3-アミノ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン (44 mg) と *p*-トルエンスルフォニルイソシアネート (42 mg) をトルエン (0.5 ml) に溶解し、2.5 時間加熱還流した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (33 mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26 (d, 6H), 2.41 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.04 (d, 1H), 9.39 (s, 1H).

MS (ES+) *m/z* 411 (M<sup>+</sup>+1).

実施例 123: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(A) エチル (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チア

ゾール-2-イル) エチル] -4-オキシ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノエート

4- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-アミノピリジン (200 mg)、ジエチル 4-ジメチルアミノメチレングルタコネート (265 mg) にプロモベンゼン (2 ml) を加え 120°C で1時間、160°C で4時間加熱攪拌した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (20 mg) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.40 (m, 9H), 3.05 (m, 1H), 3.32 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.40 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.27 (q, J=7.2 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.11 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.66 (d, J=15.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.08 (s, 1H).

MS (+), *m/z*, 398 (M+H<sup>+</sup>), 420 (M+Na<sup>+</sup>). MS (-), *m/z*, 396 (M-H<sup>+</sup>).

(B) (*E*) -3- {8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキシ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノイック アシッド

(A) で得られたエチル (*E*) -3- {8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキシ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノエート (15 mg) をテトラヒドロフラン (1 ml)、メタノール (0.5 ml) に溶解し、8 mg の水酸化リチウムを 0.5 ml の水で溶解した溶液を加え、室温にて 3.5 時間攪拌し、溶媒を減圧濃縮した。残留物をエーテル-水に分配し、水層を分取した後、塩酸で pH 3 とし、酢酸エチルで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21 (d, 6H), 2.41 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.06-7.19 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.68 (d, J=16 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.03 (d, J=7.5 Hz, 1H).

MS (ES+) *m/z* 370 (M<sup>+</sup>+1); MS (ES-) *m/z* 368 (M<sup>+</sup>-1).

実施例 124: 2- {8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イルオキシ} アセティック アシッド

(A) エチル 2- {8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イルオキシ} アセテート

4- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-アミノピリジン (100 mg) とエチル 2-エトキシカルボニルメトキシ-3-メトキシ-3-ジメチルアミノプロペノエート (150 mg) をキシレン (1 ml) 中、7 時間 140°C で加熱攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (41 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\tau$ : 1.20-1.30 (m, 9H), 3.04 (m, 1H), 3.23 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 3.40 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 4.25 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.98 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.90 (d, *J*=7.5 Hz, 1H).

MS (+), *m/z*, 401 (M+H<sup>+</sup>).

(B) 2- (8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イルオキシ) アセティック アシッド

(A) で得られたエチル 2- {8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イルオキシ} アセテート (41 mg) をテトラヒドロフラン (1 ml)、メタノール (300 ml) 溶解し、水酸化リチウム (5 mg) を水 (300 ml) で溶解した溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した。残留物をエーテル-水に分配し、水層を分取した後、塩酸で pH 3 とし、酢酸エチルで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (定量的) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.23 (d, 6H), 3.00 (m, 1H), 3.21 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.85 (d, 1H).

MS (ES-)  $m/z$  372 ( $M^+ - 1$ ).

実施例125: 5- {8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} -2, 3-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン  
メチル 8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-カルボキシレート (22 mg) とヒドラジン (4 ml) をメタノール (3 ml) 中で窒素雰囲気下、2.5時間加熱還流した。ヒドラジン (10 ml) を追加し、2日間加熱還流した。反応液を冷却後、不溶物を濾取し、塩化メチレン (5 ml) に懸濁した。ジホスゲン (7 ml) を加え、30分間攪拌後、不溶物を濾去し、母液を濃縮し、表題化合物 (11 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.36 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.77 (m, 2H); 7.58 (s, 1H); 7.75 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.31 (d, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  384 ( $M^+ + 1$ ); MS (ES-)  $m/z$  382 ( $M^+ - 1$ ).

実施例126: (*E*)-3- {8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} -2-メチル-2-プロペノイック アシッド

(A) *tert*-ブチル (*E*)-3- {8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} -2-メチル-2-プロペノエート

*tert*-ブチル 2- (ジエチルフォスフォノ) プロピオネート (70 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60% in oil, 40 mg) を加え、10分間攪拌した。8- (2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル) -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-カルボアルデヒド (56 mg) を加え、10分間攪拌した。酢酸 (0.2 ml) を加えた後、酢酸エチルと飽和重曹水に分配し、有機層を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (70 mg) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (d, 6H), 1.51 (s, 9H), 2.07 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.



6.8 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.00 (s, 1H).

(B) (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-メチル-2-プロペノイック アシッド

(A) で得た *tert*-ブチル (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-メチル-2-プロペノエート (70 mg) をトリフルオロ酢酸 (1 ml) に溶解し、室温にて1時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (21 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.25 (d, 6H), 2.10 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 3.28 (t, 2H), 3.35-3.45 (m, with CD<sub>3</sub>OD), 6.74 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.01 (d, 1H).

実施例127: (E)-2-(3-クロロエチル)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28 (d, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 3.30 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.03 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 446 (M<sup>+</sup>+1); MS (ES-) m/z 444 (M<sup>+</sup>-1).

実施例128: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル)-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-フェニル-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(A) 2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン

2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2

－イル) エチル]－4*H*－ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン－4－オン (400 mg) と DMAP (310 mg) を塩化メチレン (8 mL) に溶解し、-78 °C にてトリフルオロメタンスルフォニックアンハイドライド (427 mL) を加えた。徐々に反応温度を室温に戻しつつ、終夜撹拌した。0.2 M 塩酸 (50 mL) を加え、塩化メチレンで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (499 mg, 88%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22 (d, J=7.5 Hz, 6H), 3.10 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.18 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.95 (d, J=7.5 Hz, 1H) .

(B) 2-フェニル-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]－4*H*－ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン－4－オン

(A) で得られた 2-トリフルオロメタンスルフォニルオキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]－4*H*－ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン－4－オン (82 mg)、フェニルボロニック アシッド (45 mg)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (11 mg)、臭化カリウム (24 mg)、炭酸カリウム (38 mg) をジオキサン (4 mL) 中、窒素気流下、85 °C で終夜撹拌した。反応液を冷却後、水 (20 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (65 mg, 94%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22 (d, J=7.5 Hz, 6H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.99 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.46-7.56 (m, 5H), 8.20-8.40 (m, 1H), 8.96 (d, J=7.5 Hz, 1H) .

(C) *tert*-ブチル (E)-3-{2-フェニル-4-オキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]－4*H*－ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル}－2-プロペノエート

ジメチルホルムアミド (1 mL) とオキシ塩化リン (25 mL) を氷冷下混合した後、室温にて 30 分間撹拌した。(B) で得られた 2-フェニル-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]－4*H*－ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン－4－オン (65 mg) をジメチルホルム

アミド (1 ml) に溶解した溶液を加え、室温にて 1 時間、外浴 95℃にて 1.5 時間攪拌した。反応溶液を冷却後、酢酸エチル、ヘキサンを加えた後、飽和重曹水、水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物にテトラヒドロフラン (2.5 ml)、ジメチルホルムアミド (0.5 ml) を加え、(*tert*-ブトキシカルボニルメチリデン) トリフェニルフォスフォラン (240 mg) を加え、80℃にて 10 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (18 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (d,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 6H), 3.00–3.10 (m, 1H), 3.30–3.50 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.99 (d,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.40–7.66 (m, 7H), 8.05–8.10 (m, 1H), 8.95 (d,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 1H).

(D) (E)–3–{8–[2–(4–イソプロピル)–1,3–チアゾール–2–イル]エチル}–4–オキソ–2–フェニル–4*H*–ピリド [1,2–*a*] ピリミジン–3–イル}–2–プロペノイック アシッド

(C) で得られた *tert*-ブチル (E)–3–{2–フェニル–4–オキソ–8–[2–(4–イソプロピル–1,3–チアゾール–2–イル)エチル]–4*H*–ピリド [1,2–*a*] ピリミジン–3–イル}–2–プロペノエート (18 mg) にトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (15 mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (d, 6H), 3.05 (m, 1H), 3.28 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.39 (d,  $J=16\text{ Hz}$ , 1H), 7.50 (m, 3H), 7.58 (m, 3H), 7.72 (d,  $J=16\text{ Hz}$ , 1H), 9.05 (d, 1H).

実施例 129: (E)–3–{8–[2–(4–イソプロピル–1,3–チアゾール–2–イル)エチル]–4–オキソ–2–(3–ビリジル)–4*H*–ピリド [1,2–*a*] ピリミジン–3–イル}–2–プロペノイック アシッド

(A) 8–[2–(4–イソプロピル–1,3–チアゾール–2–イル)エチル]–2–(3–ビリジル)–4*H*–ピリド [1,2–*a*] ピリミジン–4–オン

2–トリフルオロメタンスルフォニルオキシ–8–[2–(4–イソプロピル

ル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン (499mg)、ピリジン-3-ボロニックアシッド1, 3-プロパンジオールサイクリックエステル (364mg)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (65mg)、臭化カリウム (146mg)、炭酸カリウム (231mg) にジオキサン (8ml) を加え、窒素雰囲気下、85°C にて終夜攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルを加え、不溶物を濾去し、濾液を溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (400mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.18 (d, J=7.2Hz, 6H), 2.98 (m, 1H), 3.05-3.30 (m, 4H), 6.66 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.02 (dd, J=7.5, 1.8Hz, 1H), 7.38 (dd, J=7.5, 7.8Hz, 1H), 7.49 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.30 (dt, J=7.5, 1.8Hz, 1H), 8.55 (dd, J=7.5, 1.2Hz, 1H), 8.86 (d, J=7.8Hz, 1H), 9.11 (d, J=1.2Hz, 1H).

(B) メチル (E)-3-(8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキソ-2-(3-ピリジル) -4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル) -2-プロペノエート

オキシ塩化リン (367ml) を氷冷下、ジメチルホルムアミド (5ml) に加え、同温にて10分間攪拌した。(A) で得られた8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -2-(3-ピリジル) -4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン (336mg) を加え、95°C で1.5時間攪拌した。冷却後、炭酸ナトリウムをゆっくり加えた後、酢酸エチルで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、黄色粉末 (58mg) を得た。これをテトラヒドロフラン (2.5ml)、ジメチルホルムアミド (0.5ml) の溶解し、メチル (トリフェニルフォスフォラニリデン) アセテート (240mg) を加え90°C で10時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (19mg) を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22 (d, J=7.5Hz, 6H), 3.05 (m, 1H), 3.30-3.50 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 7.15 (dd, J=7.2, 2.1Hz, 1H), 7.40-7.60 (m, 4H), 7.93 (dt, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 8.75 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 8.87 (d,

$J = 1.8 \text{ Hz}$ , 1H), 9.08 (d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H).

(C) (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(3-ビリジル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(B) で得られたメチル (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(3-ビリジル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエートをテトラヒドロフラン (2 ml)、メタノール (0.5 ml) に溶解し、水酸化リチウム (5.5 mg) を含有する水溶液 (0.5 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物を水とジエチルエーテルに分配、水層を分取し、塩酸で pH を 4-5 とした後、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (6.9 mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (d, 6H), 2.95 (m, 1H), 3.21 (t, 2H), 3.32 (t, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.23 (d,  $J = 13 \text{ Hz}$ , 1H), 7.41 (d,  $J = 13 \text{ Hz}$ , 1H), 7.48 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.98 (d, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  447 ( $M^+ + 1$ ); MS (ES-)  $m/z$  445 ( $M^+ - 1$ ).

実施例 130: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-2-(4-ビリジル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.25 (d, 6H), 3.02 (m, 1H), 3.2-3.5 (m, with  $\text{CHD}_2\text{OD}$ ), 6.87 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 16 \text{ Hz}$ , 1H), 7.38 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 16 \text{ Hz}$ , 1H), 7.59 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.72 (m, 2H), 9.13 (d, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  447 ( $M^+ + 1$ ); MS (ES-)  $m/z$  445 ( $M^+ - 1$ ).

実施例 131: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド

[1, 2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-メチル-2-プロペノイック アシッド

(A) エチル (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-メチル-2-プロペノエート

窒素雰囲気下、トリエチル2-フオスフォノプロピオネート (155 mg, 0.65 mmol) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、-78℃にて *n*-ブチルリチウム (1M, 0.65 ml) を加え、同温にて20分間攪拌した。8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-3-カルボアルデヒド (50 mg) /テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を加え、冷却バスを除去し、反応溶液を室温まで昇温し、室温にて終夜攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (14 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.30 (m, 9H), 1.79 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.11 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.29 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.48 (t, J=4.8 Hz, 4H), 3.66 (t, J=4.8 Hz, 4H), 4.05-4.15 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.75 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.75 (d, J=7.5 Hz, 1H).

(B) (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-メチル-2-プロペノイック アシッド

(A) で得られたエチル (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-メチル-2-プロペノエート (14 mg) をテトラヒドロフラン (4 ml)、メタノール (1 ml) に溶解し、水酸化リチウム (1.4 mg) /水 (1 ml) 溶液を加え、室温にて1.5時間攪拌した。水を加え、エーテルで洗浄後、水層を希塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (4.4 mg) を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.24 (d, 6H), 1.86 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.19 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.

5.8 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.83 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 469 ( $M^+ + 1$ ); MS (ES-) m/z 467 ( $M^+ - 1$ ).

実施例132: (E)-2-メチル-3-(8-{2-[4-(1-メチルシクロプロピル)-1,3-チアゾール-2-イル]エチル}-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2-プロペノイックアシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.75 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.82 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 481.

実施例133: (E)-3-{8-[2-(4-tert-ブチル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-メチル-2-プロペノイックアシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (s, 9H), 1.85 (s, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.81 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 483 ( $M^+ + 1$ ); MS (ES-) m/z 481 ( $M^+ - 1$ ).

実施例134: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(3-アミノピロリジノ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル)-2-メチル-2-プロペノイックアシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.20 (d, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 7.08 (s,

1H), 7.36 (s, 1H), 8.62 (d, 1H).  
MS (ES+)  $m/z$  468 ( $M^+ + 1$ ).

実施例135: (Z)-2-フルオロ-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

(A) エチル (Z)-2-フルオロ-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート

2-フルオロ-2-フオスフォノアセティックアシッドトリエチルエステル (384 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml)、ジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、-78℃にてn-ブチルリチウム (1.6 M, 1 ml) を加え、同温で20分間攪拌した。8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボアルデヒド (108 mg) / テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加え、反応温度を徐々に上げ、室温まで昇温し、同温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (35 mg) を (E), (Z) 一体の混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20-1.30 (m, 9H), 3.05 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 4H), 4.05-4.15 (m, 2H), 6.70-6.80 (m, 2H), 7.14 (d,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.41 (s, 1H), 9.00-9.05 (m, 1H).

MS (+),  $m/z$ , 382 ( $M+H^+$ ). MS (-),  $m/z$ , 380 ( $M-H^+$ ).

(B) エチル (Z)-2-フルオロ-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート

(A) で得たエチル 2-フルオロ-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート (35 mg) を塩化メチレン (2 ml) に溶解し、トリエチルアミン (35 ml)、トシルクロライド (46 mg) を氷冷下に加え、室温にて終夜攪拌した。モルフ



オリン (4.9 ml) を加え、さらに4時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、黄色粉末 (2.8 mg) を得た。これを塩化メチレン (1 ml) に溶解し、ヨウ素をごく微量加え、室温にて30分間攪拌後、溶媒留去し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20–1.30 (m, 9H), 3.05 (m, 1H), 3.20 (t,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 2H), 3.36 (t,  $J=7.8\text{ Hz}$ , 2H), 3.55–3.80 (m, 8H), 4.20–4.35 (m, 2H), 6.70–6.82 (m, 2H), 7.19 (d,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J=36.9\text{ Hz}$ , 1H), 8.75–8.85 (m, 1H).

(C) (Z)-2-フルオロ-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノック アシッド

(B) で得たエチル (Z)-2-フルオロ-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート (2.8 mg) をテトラヒドロフラン (2 ml)、メタノール (0.5 ml) に溶解し、水酸化リチウム (5 mg) / 水 (0.5 ml) 溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。水を加え、エーテルで洗浄後、水層を希塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (2.6 mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.24 (d, 6H), 3.03 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 6.88–7.0 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 8.72 (d, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  473 ( $M^++1$ ); MS (ES-)  $m/z$  471 ( $M^+-1$ ).

実施例 136: (Z)-2-フルオロ-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(3-ヒドロキシピペリジノ)-4-オキソ-4H-ピリド [1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノック アシッド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.2–1.4 (m, 7H), 1.52 (m, 2

H), 1.80 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.15 (d, J=36 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 8.66 (d, 1H).

実施例137: (Z)-2-フルオロ-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(3-アミノカルボニルモルフォリノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.24 (d, 6H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (m, 3H), 3.38 (t, 2H), 3.68 (m, 1H), 4.0 (m, 3H), 4.46 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.19 (d, J=36 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 8.75 (d, 1H).

MS (ES-) m/z 514 (M<sup>+</sup>-1).

実施例138: (Z)-2-フルオロ-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(3-シアノモルフォリノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22 (d, 6H), 3.0 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.70-4.0 (m, 4H), 4.26 (dd, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.85 (d, J=36 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 8.72 (d, 1H).

MS (ES-) m/z 496 (M<sup>+</sup>-1).

実施例139: (Z)-2-フルオロ-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-(4-アミノメチルカルボニルピペラジノ)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイックアシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.22 (d, 6H), 3.02 (m, 1H), 3.21 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.65 (m, 6H), 3.98 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 (d, J=37 Hz, 1H), 8.77 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 529 (M<sup>+</sup>+1) ; MS (ES-) m/z 527 (M<sup>+</sup>-1) .

実施例140: (Z)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-メトキシ-2-プロペノイックアシッド

(A) エチル (Z)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-メトキシ-2-プロペノエート

2-メトキシ-2-フオスフォノアセティックアシッドトリエチルエステル (92 mg) をテトラヒドロフラン (1 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、-78℃にてn-ブチルリチウム (1.6 M, 0.23 ml) を加え、同温で30分間攪拌した。8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-3-カルボアルデヒド (50 mg) /テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を加え、反応温度を徐々に上げ、室温まで昇温し、同温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.30 (m, 9H), 3.05 (m, 1H), 3.15-3.35 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.55-3.70 (m, 8H), 4.05-4.15 (m, 2H), 6.70-6.80 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (s, 1H) 8.78 (d, J=7.5 Hz, 1H) .

(B) (Z)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-メトキシ-2-プロペノイックアシッド

(A) で得たエチル (Z)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-メトキシ-2-プロペノエートをテトラヒドロフラン (2 ml)、メタノール (0.5 ml) に溶解し、水酸化リチウム (5 mg) /水 (0.5 ml) 溶液を加え、室温にて2.5時間攪拌した。水を加え、エーテルで洗浄後、水層を希塩酸で酸性とし、酢

酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (6 mg、二工程 10%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.23 (d, 6H), 3.02 (m, 1H), 3.19 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 8.74 (d, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  485 ( $\text{M}^+ + 1$ ); MS (ES-)  $m/z$  483 ( $\text{M}^+ - 1$ ).

実施例 141: 5- (1- {8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} メチリデン) -1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン

8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-モルフォリノ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボアルデヒド (18 mg)、2, 4-チアゾリジンジオン (53 mg) にベンゼン (10 ml) を加え、ピペリジン (1 滴)、酢酸 (2 滴) を加え、Dean-Stark トラップをつけ、3 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (17 mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (d, 6H), 3.01 (m, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.80 (d, 1H).

MS (ES-)  $m/z$  510 ( $\text{M}^+ - 1$ ).

実施例 142: (E)-3- {8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-メトキシ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロベノニック アシッド

(A) *tert*-ブチル (E)-3- {8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-メトキシ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロベノエート

*tert*-ブチル (E)-3- {8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロベノエート (20 mg)、トリエチルアミン (63 ml) をジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解

し、窒素雰囲気下、室温にて20分間撹拌した。ジメチルスルフェート(4.3 ml)を加え、暗所に2日間撹拌した。さらにジメチルスルフェート(4.3 ml)を加え、同様に2日間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、1%塩化リチウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物(6.7 mg)を黄色粉末として得た。また、原料を7.6 mg回収した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.28 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 3.07 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 9.00 (d, 1H).

(B) (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-メトキシ-4-オキソ-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(A)で得た *tert*-ブチル (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-メトキシ-4-オキソ-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート(6.7 mg)を暗所にてトリフルオロ酢酸(0.5 ml)で30分間処理後、溶媒を留去し、残留物にメタノール、塩化メチレンを加え、不溶物を濾取し、表題化合物(7.2 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.30 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.02 (d, 1H).

MS (ES-) : 398.

実施例143 : (*Z*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-メトキシ-4-オキソ-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-メトキシ-4-オキソ-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド(1 mg)を $\text{CDCl}_3$

(0.5 ml)中に溶解し、蛍光灯の光を19時間照射した。溶媒留去後、表

題化合物 (1 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 6.19 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 9.04 (d, 1H).

MS (ES-) : 398.

実施例 144: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

*tert*-ブチル (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート (15 mg) を暗所にて蟻酸 (1 ml) で 1 時間処理後、トルエンを加え溶媒を減圧留去し、表題化合物 (22 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.18 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.23-3.40 (m, 4H), 6.82 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.91 (d, 1H).

MS (ES-) : 384

実施例 145: (E)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-9-メトキシ-2-モルフォリノ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(A) 3-メトキシ-4-メチル-2-ニトロピリジン

3-ヒドロキシ-4-メチル-2-ニトロピリジン (5 g) をジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、炭酸セシウム (11.6 g)、ヨウ化メチル (13.7 g) を加え、室温にて終夜撹拌した。酢酸エチル、ヘキサンを加えた後、水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.30 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.27 (d,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.98 (d,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 1H).

(B) 2-アミノ-3-メトキシ-4-メチルピリジン

(A) で得た 3-メトキシ-4-メチル-2-ニトロピリジン (1 g) をメタノール (50 ml) に溶解し、5% Pd/C (200 mg) を加え、水素雰囲気下 40 psi の圧力にて 2 時間攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (850 mg) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.6 (s, 2H), 6.45 (d,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.85 (d,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 1H) .

(C) 2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メトキシ-4-メチルピリジン

(B) で得た 2-アミノ-3-メトキシ-4-メチルピリジン (850 mg) に *tert*-ブタノール (10 ml) に溶解し、ジ-*tert*-ブチルジカボネート (2 g) を加え、室温にて 72 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (1.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (s, 9H), 2.27 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.6 (s, 1H), 6.78 (d,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 1H) .

(D) *tert*-ブチル *N*-4-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-3-メトキシ-2-ピリジルカルバメート

(C) で得た 2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メトキシ-4-メチルピリジン (2.84 g) を無水テトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  にて *n*-ブチルリチウム (1.6M, 19 ml) を滴下した後、反応温度を室温まで昇温した。再び  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、2-ブロモメチル-4-イソプロピルチアゾール (3.94 g) / テトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下した。同温にて 1 時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (4.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20 (d,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 6H), 1.45 (s, 9H), 2.95-3.20 (m, 5H), 3.67 (s, 3H), 6.60 (s, 1H), 6.70 (d,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 1H) .

(E) 2-アミノ-4-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-3-メトキシピリジン

(D) で得た *tert*-ブチル *N*-4-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-3-メトキシ-2-ピリジルカルバメート (4.1 g) にトリフルオロ酢酸 (20 ml) を加え室温にて終夜攪拌後、50 ml の水、5 ml の 6M 塩酸を加え、エーテルで洗浄した。水層に重曹を注意深く加え、水層の pH を弱アルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (2.7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20 (d,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 6H), 3.00-3.30 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 4.6 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.70 (d,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 1H).

(F) 2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-9-メトキシ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン

(E) で得た 2-アミノ-4-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-3-メトキシピリジン (2.35 g) とビス-2, 4, 6-トリクロロフェニル マロネート (4.3 g) をトルエン (25 ml) 中で1時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (2.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (d,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 6H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 5.35 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.00 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 1H), 8.82 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 1H).

(G) 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-9-メトキシ-2-モルフォリノ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン

(F) で得た 2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-9-メトキシ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン (1.77 g) を塩化メチレン (40 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.5 ml)、トシルクロリド (1.96 g) を氷冷下に加え、室温にて攪拌した。原料の消失を確認後、モルフォリン (2.2 ml) を加え、終夜攪拌した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (0.99 g) を黄色粉末として得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (d,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 6H), 3.00–3.10 (m, 1H), 3.20 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 2H), 3.30 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 2H), 3.65–3.80 (m, 8H), 4.00 (s, 3H), 5.60 (s, 1H), 6.65–6.70 (m, 2H), 8.80 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 1H).

(H) 8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -9-メトキシ-2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-カルボアルデヒド

ジメチルホルムアミド (2 ml) にオキシ塩化リン (0.6 ml) を氷冷下に加え、室温にて20分間攪拌した。この混合物を再び氷冷し、(G) で得た 8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -9-メトキシ-2-モルフォリノ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン (0.99 g) / 塩化メチレン (10 ml) 溶液を加えた。反応液を室温にて3時間攪拌し、水を加えた後、飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (1.54 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (d,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 6H), 3.00–3.10 (m, 1H), 3.20 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 2H), 3.30 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 2H), 3.70–3.85 (m, 8H), 3.95 (s, 3H), 6.75 (d,  $J=7.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.00 (s, 1H), 8.55 (d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 10.05 (s, 1H).

(I) *tert*-ブチル (E)-3- {8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキソ-9-メトキシ-2-モルフォリノ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} -2-プロペノエート

(H) で得た 8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -9-メトキシ-2-モルフォリノ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-カルボアルデヒド (300 mg) をテトラヒドロフラン (4 ml)、ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、(*tert*-ブトキシカルボニルメチレン) トリフェニルフォスフォラン (767 mg) を加え80℃で15時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (209 mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (d,  $J=6.9\text{ Hz}$ , 6H), 1.

5 (s, 9H), 3.00–3.10 (m, 1H), 3.20–3.35 (m, 4H), 3.60–3.85 (m, 8H), 4.00 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.80 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J=15.3$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J=15.3$  Hz, 1H), 8.65 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H).

(J) (E)–3–{8–[2–(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]–4-オキソ-9-メトキシ-2-モルフォリノ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}–2-プロペノイック アシッド

(I) で得た *tert*-ブチル (E)–3–{8–[2–(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]–4-オキソ-9-メトキシ-2-モルフォリノ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}–2-プロペノエート (209 mg) をトリフルオロ酢酸 (2 ml) に溶解し、室温にて 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 (180 mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (d, 6H), 3.00 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.94 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 8.58 (d, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  485 ( $\text{M}^++1$ ), MS (ES-)  $m/z$  483 ( $\text{M}^+-1$ ).

実施例 146: 5–(Z)–1–{8–[2–(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]–4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}–メチリデン)–1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン

(A) メチル 8–[2–(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]–4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート

4–[2–(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]–2-アミノピリジン (497 mg) とジメチルメトキシメチレンマロネート (425 mg) を塩化メチレンに溶解し、溶媒を留去しつつ、90°C で 2 時間攪拌した。プロピオン酸 (0.5 ml) を加え、160°C で 10 時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルを加え、飽和重曹水で洗浄、硫酸ナトリウ

ムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (416mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.19 (d, 1H) .

(B) 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-カルボアルデヒド

(A) で得たメチル 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-カルボキシレート (660mg) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解し、-78℃にてジイソプロピルアルミニウムヒドリド (1Mテトラヒドロフラン溶液、9.2ml) を滴下し、同温にて2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (1ml) を加えた後、12%塩酸水溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。不溶物をセライトろ過し、濾液を溶媒留去し、残留物を塩化メチレンに溶解した。活性二酸化マンガン (1.2g) を加え、室温にて16時間攪拌した後、不溶物を濾去し、表題化合物 (390mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (d, 6H), 3.05 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.36 (s, 1H) .

(C) 5-(*Z*)-1-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} メチリデン}-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン

(B) で得た 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-カルボアルデヒド (70mg)、2, 4-チアゾリジンジオン (360mg) にベンゼン (10ml)、ピペリジン (1滴)、酢酸 (2滴) を加え、Dean-Stark装置をつけ、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (62mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.22 (d, 6H), 3.00 (m,

1H), 3.2-3.4 (m, with CD<sub>3</sub>OD), 6.72 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.98 (d, 1H).  
MS (ES+) m/z 427 (M<sup>+</sup>+1), MS (ES-) m/z 425 (M<sup>+</sup>-1).

実施例 147: 3-[8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン  
(A) 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボキサミド

メチル 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (400 mg)、濃アンモニア水 (6 ml)、メタノール (9 ml) の混合物を終夜攪拌した。不溶物を濾取し、表題化合物 (117 mg) を得た。母液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (69 mg) をさらに得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 5.73 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 9.14 (d, 1H), 9.30 (s, 1H).

MS (ES+) m/z 343 (M<sup>+</sup>+1), MS (ES-) m/z 341 (M<sup>+</sup>-1).

(B) 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボニトリル

(A) で得た 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボキサミド (186 mg)、p-トルエンスルフォニルクロライド (207 mg)、ピリジン (0.18 ml) の混合物を塩化メチレン中、終夜攪拌した。トリエチルアミン (0.2 ml) を加え、さらに2日間攪拌し、塩化メチレンで希釈した。これを飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製

し、表題化合物 (98 mg) を得た。また、原料 (73 mg) を回収した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.09 (d, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  325 ( $M^++1$ ), MS (ES-)  $m/z$  323 ( $M^+-1$ ).

(C) 3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-3-イル}-4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

(B) で得た 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-3-カルボニトリル (35 mg)、ヒドロキシルアミン (9 mg)、トリエチルアミン (28 ml) をエタノール中で終夜加熱還流した。反応液を冷却後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、オキシム体 (22 mg) を得た。このうち 11 mg と 1, 1'-カルボジイミダゾール (5 mg)、ピリジン (2 ml) をテトラヒドロフラン (0.5 ml) 中、45 分間加熱還流し、室温にて終夜攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (1.6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 7.18 (br m, 1H), 7.70 (br s, 1H), 9.08 (br m, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  384 ( $M^++1$ ), MS (ES-)  $m/z$  382 ( $M^+-1$ ).

実施例 148: 2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-3-(1*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-4-オン

2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-3-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-4-オン (30 mg) にアニソール (0.15 ml)、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、メタノール、トルエンを加え再度減圧留去した。残留物にメタノール、塩化メチレンを加え、

析出晶を濾取し、表題化合物 (15 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 9.11 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 384 ( $\text{M}^++1$ ).

実施例 149: 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-メトキシ-3-(1*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン

(A) 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-メトキシ-3-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン

2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-3-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン (24 mg) をジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解し、トリエチルアミン (1.6 ml)、ジメチルスルフェート (2.2 ml) を加え、室温にて終夜攪拌した。ジメチルスルフェート (5 ml) を追加し、4時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.79 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 9.02 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 518 ( $\text{M}^++1$ ), MS (ES-) m/z 516 ( $\text{M}^+-1$ ).

(B) 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-メトキシ-3-(1*H*-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン

(A) で得た 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-メトキシ-3-[2-(4-メトキシベンジル)-2*H*-

1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル] - 4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン (5 mg) にトリフルオロ酢酸 (0.3 ml)、アニソール (0.1 ml) を加え、2日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残留物にヘキサン、酢酸エチルを加え、不溶物を濾取、乾燥し、表題化合物 (1.2 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 4.29 (s, 3H), 6.79, (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 9.10 (d, 1H).

MS (ES+) m/z 398 (M<sup>+</sup>+1), MS (ES-) m/z 396 (M<sup>+</sup>-1).

実施例 150: (*E*)-3-{2-カルボキシメチルチオ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロベノニック アシッド

(A) *tert*-ブチル (*E*)-3-{2-[ジフェノキシフオスホリル]オキシ}-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロベノエート

*tert*-ブチル (*E*)-3-{8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ヒドロキシ-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロベノエート (80 mg) を塩化メチレン (40 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (0.13 ml)、ジフェニルフオスフォルクロライド (0.15 ml) を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液を飽和重曹水、5%塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (104 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26 (d, 6H), 1.51 (s, 9H), 3.05 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 13H), 7.75 (d, J=15.8 Hz, 1H), 8.96 (d, 1H).

(B) *tert*-ブチル (*E*)-3-{2-(*tert*-ブトキシカルボニルメチルチオ)-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*]ピリミジン-3-イル}

イル} - 2-プロペノエート

(A) で得た *tert*-ブチル (E)-3-{2-[ (ジフェノキシフオスフォリル) オキシ] - 8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} - 2-プロペノエート (62 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、リチウムスルフィドのエタノール溶液 (0.1 g/ml) を原料が消失するまで滴下した。別に *tert*-ブチルブロマセテート (0.04 ml) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (69 mg) を加え、室温にて40分間攪拌した。これら二つの溶液を混合し、室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水に分配し、有機層を乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (19 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (d, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.53 (s, 9H), 3.06 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.24 (d,  $J=15.6\text{ Hz}$ , overlapped with  $\text{CHCl}_3$ , 1H), 7.32 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=15.6\text{ Hz}$ , 1H), 8.95 (d, 1H).

(C) (E)-3-{2-カルボキシメチルチオ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} - 2-プロペノイック アシッド

(B) で得た *tert*-ブチル (E)-3-{2-(*tert*-ブトキシカルボニルメチルチオ)-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] - 4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} - 2-プロペノエート (19 mg) を塩化メチレン (2 ml) に溶解し、トリエチルシラン (0.5 ml)、トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加え、室温にて5時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (4 mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (d, 6H), 2.96 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.91 (d, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.15 (d,  $J=15\text{ Hz}$ , 1H), 7.31 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=15\text{ Hz}$ , 1H), 8.83 (d,  $J=7\text{ Hz}$ , 1H).

MS (ES+)  $m/z$  460 ( $M^++1$ ), MS (ES-)  $m/z$  458 ( $M^+$ )



-1) .

実施例 151 : (E) - 3 - { 2 - メチルチオ - 8 - [ 2 - ( 4 - イソブピル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) エチル ] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [ 1 , 2 - a ] ビリミジン - 3 - イル } - 2 - プロペノイック アシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 21 (d, 6H) , 2. 56 (s, 3H) , 3. 00 (m, 1H) , 3. 19 (m, 2H) , 3. 31 (m, 2H) , 6. 69 (s, 1H) , 6. 99 (d, 1H) , 7. 19 (d, J=15Hz, 1H) , 7. 36 (s, 1H) , 7. 83 (d, J=15Hz, 1H) , 8. 87 (d, J=7Hz, 1H) .

実施例 152 : (E) - 3 - { 2 - アミノカルボニルメチルチオ - 8 - [ 2 - ( 4 - イソブピル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) エチル ] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [ 1 , 2 - a ] ビリミジン - 3 - イル } - 2 - プロペノイック アシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ : 1. 23 (d, 6H) , 3. 02 (m, 1H) , 3. 1-3. 5 (m, with CD<sub>3</sub>OD) , 3. 88 (d, 2H) , 6. 74 (s, 1H) , 7. 06 (d, 1H) , 7. 15 (d, J=16Hz, 1H) , 7. 41 (s, 1H) , 7. 74 (d, J=16Hz, 1H) , 8. 89 (d, J=8Hz, 1H) .

MS (ES+) m/z 458 (M<sup>+</sup>+1) .

実施例 153 : (E) - 3 - { 2 - [ 2 - (アミノエチルチオメチル) - 3 - ビリジルチオ ] - 8 - [ 2 - ( 4 - イソブピル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) エチル ] - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [ 1 , 2 - a ] ビリミジン - 3 - イル } - 2 - プロペノイック アシッド

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1. 22 (d, 6H) , 3. 02 (m, 1H) , 3. 15-3. 4 (m, with CHD<sub>2</sub>OD) , 6. 95 (s, 1H) , 7. 02 (s, 1H) , 7. 28 (d, 1H) , 7. 32 (d, J=16Hz, 1H) , 7. 52 (dd, 1H) , 8. 02 (d, J=16Hz, 1H) , 8. 10 (d, 1H) , 8. 72 (m, 1H) , 8. 98 (d, 1H) .

実施例 154 : 1 - エチル - 7 - [ (E) - 2 - ( 4 - イソブピル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) - 1 - エテニル ] - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 3 - カルボキシリック アシッド

(A) エチル 1 - エチル - 7 - [ (E) - 2 - ( 4 - イソブピル - 1 , 3

ーチアゾールー2-イル) - 1-エテニル] - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボキシレート

[ (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メチル] (トリフェニル) フォスフォニウム プロマイド (723mg) (Chem. Pharm. Bull., 1977, 25, 349-352) をテトラヒドロフラン (20ml) に懸濁し、-20℃にてn-ブチルリチウム (1.6M, 1.2mmol) を窒素雰囲気下滴下し、同温にて20分間攪拌した。エチル 1-エチル-7-ホルミル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボキシレート (316mg) をテトラヒドロフランに溶解した溶液を加え、2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (456mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35 (d, 6H), 1.41 (t, 3H), 1.53 (t, 3H), 3.15 (m, 1H), 4.39 (q, 2H), 4.52 (q, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.44 (d, J=15.8Hz, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.94 (d, J=15.8Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.73 (d, 1H) .

(B) 1-エチル-7- [ (E) -2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エテニル] -4-オキソ-1, 4-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボキシリック アシッド

(A) で得たエチル 1-エチル-7- [ (E) -2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エテニル] -4-オキソ-1, 4-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボキシレート (120mg) と水酸化リチウム (26mg) にメタノール (10ml) 、水 (5ml) を加え、室温にて16時間攪拌した。メタノールを留去後、5%塩酸を用いてpHを6とし、不溶物を濾取、乾燥し、表題化合物 (80mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39 (d, 6H), 1.61 (t, 3H), 3.25 (m, 1H), 4.69 (q, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 8.13 (d, J=16Hz, 1H), 8.80 (d, J=8Hz, 1H), 8.94 (s, 1H) .

MS (ES+) m/z 370 (M<sup>+</sup>+1), MS (ES-) m/z 368 (M<sup>+</sup>-1) .

実施例155: 1-エチル-7- [ (E) -2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エテニル] -3- (1H-1, 2, 3, 4-

テトラゾール-5-イル) -1, 4-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-4-オン

(A) 1-エチル-7- [(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エテニル] -4-オキソ-1, 4-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボキサミド

エチル 1-エチル-7- [(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エテニル] -4-オキソ-1, 4-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボキシレート (160mg) に25%アンモニア水 (20ml)、イソプロパノール (3ml) を加え、Parr acid digestion bomb 中100℃で16時間加熱した。冷却後、溶媒を留去し、表題化合物 (148mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (d, 6H), 1.56 (t, 3H), 3.18 (m, 1H), 4.61 (q, 2H), 5.75 (br s, 1H) 6.97 (s, 1H), 7.47 (d,  $J=15.8\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d, 1H), 7.98 (d,  $J=15.8\text{Hz}$ , 1H), 8.75 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.56 (br s, 1H).

(B) 1-エチル-7- [(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エテニル] -4-オキソ-1, 4-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボニトリル

(A) で得た1-エチル-7- [(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エテニル] -4-オキソ-1, 4-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボキサミド (32mg) を1, 2-ジクロロエタンに溶解し、ベンゼンスルフォニルクロリド (0.12ml)、ピリジン (0.18ml)、ジメチルアミノピリジン (数かけら) を加え、40℃で24時間攪拌した。反応液を1, 2-ジクロロエタンで希釈後、5%塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 (19mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (d, 6H), 1.56 (t, 3H), 3.18 (m, 1H), 4.56 (q, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.45 (d,  $J=15.8\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d, 1H), 7.98 (d,  $J=15.8\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (s, 1H), 8.69 (d, 1H).

(C) 1-エチル-7- [(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) -1-エテニル] -3- (1H-1, 2, 3, 4-テトラゾ

ール-5-イル)-1, 4-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-4-オン

(B) で得た 1-エチル-7-[(E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボニトリル (32 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、アジ化ナトリウム (100 mg)、塩化アンモニウム (200 mg) を加え、80℃にて2時間攪拌した。水を加え、飽和重曹水でpHを約8とし、テトラヒドロフランを留去した。25%アンモニア水5滴を加え、不溶物を濾去した。濾液を12%塩酸水溶液でpH7とし、HP-20逆層カラムにロードし、十分に水で洗浄後、水-アセトニトリル-アンモニア水 (80:20:0.2, v/v) で溶出し、溶媒留去後、tert-ブチルメチルケトンを加え、不溶物を濾取、乾燥し、表題化合物 (13 mg) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.24 (d, 6H), 1.50 (t, 3H), 3.02 (m, 1H), 4.61 (q, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.40 (d,  $J=15.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H), 7.91 (d,  $J=15.8\text{ Hz}$ , 1H), 8.66 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H), 9.04 (s, 1H).

MS (ES+)  $m/z$  394 ( $M^+ + 1$ ), MS (ES-)  $m/z$  392 ( $M^+ - 1$ ).

実施例 156: (E)-3-{7-フルオロ-2-(3-ヒドロキシピペリジノ)-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル}-2-プロペノイック アシッド

(A) NI-(4-メチル-5-ニトロ-2-ピリジル) アセタミド

4-メチル-5-ニトロ-2-ピリジナミン (3.69 g, 2.41 mmol) に無水酢酸 (10 ml) を加え、130℃にて1.5時間攪拌した。反応液を放冷し、0℃にて蒸留水 (5.4 ml) を加え、130℃に昇温して45分間攪拌した。反応液を放冷後、濃縮して析出した結晶を濾取、蒸留水で洗浄し、標題化合物 (4.71 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.26 (3H, s), 2.70 (3H, s), 8.19 (1H, br), 8.23 (1H, s), 8.95 (1H, s).

MS;  $m/z$ :  $\text{MH}^+ 194$

(B) NI-(5-アミノ-4-メチル-2-ピリジル) アセタミド

(A) で得た NI-(4-メチル-5-ニトロ-2-ピリジル) アセタミド

(4. 70 g, 24. 1 mmol) をエタノール (150 ml) に溶解し、10 %パラジウム-炭素 (0. 95 g) を加え、水素雰囲気下、1 気圧で一晩接触還元した。触媒を濾去し、エタノールで洗浄した。濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=100:5) にて精製し、標記化合物 (4. 10 g, 定量的) を茶色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2. 11 (3H, s), 2. 18 (3H, s), 7. 61 (1H, s), 7. 70 (1H, s) ;

(C) 6- (アセチルアミノ) -4-メチル-3-ピリジンジアゾニウム テトラフルオロボレート

(B) で得た *N*I- (5-アミノ-4-メチル-2-ピリジル) アセタミド (8. 00 g, 48. 4 mmol) をテトラフルオロほう酸 (160 ml) に溶解し、窒素雰囲気下、-20℃にて亜硝酸ナトリウム (3. 51 g, 50. 8 mmol) の水溶液 (40 ml) をゆっくりと滴下していった。さらに-10℃にて1時間攪拌した後、ジエチルエーテル (800 ml) を加え、析出した白色固体を濾取、ジエチルエーテルで洗浄して標記化合物 (14. 7 g, 定量的) を得た。

(D) *N*I- (5-フルオロ-4-メチル-2-ピリジル) アセタミド

トルエン (280 ml) を100℃にて加熱攪拌下、(C) で得た 6- (アセチルアミノ) -4-メチル-3-ピリジンジアゾニウム テトラフルオロボレート (12. 8 g, 48. 4 mmol) を加え、さらに1時間加熱還流した。反応液を放冷し、溶媒を留去した後、クロロホルムにて希釈し、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:1) にて精製し、標記化合物 (3. 48 g, 43%) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2. 19 (3H, s), 2. 32 (3H, s), 7. 93 (1H, br), 7. 98 (1H, s), 8. 08 (1H, d,  $J$  = 5. 6 Hz) .

$\text{MS}$  ;  $m/z$  : ( $\text{MH}^+$ ) 169

(E) 5-フルオロ-4-メチル-2-ピリジナミン

(D) で得た *N*I- (5-フルオロ-4-メチル-2-ピリジル) アセタミド (4. 25 g, 25. 3 mmol) をエタノール (3 ml) に溶解し、6M

塩酸水溶液 (3 ml) を加えて1時間半加熱還流した。反応液を放冷し、溶媒を濃縮した。得られた残渣を蒸留水に溶解、1規定水酸化ナトリウム水溶液で系内を塩基性にし、クロロホルムにて2回抽出した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して、標記化合物 (2.82 g, 88%) を固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.19 (3H, s), 6.45 (1H, m), 7.65 (1H, m).

ES-MS;  $m/z$ : ( $\text{MH}^+$ ) 127

(F) *tert*-ブチル *N*-(5-フルオロ-4-メチル-2-ピリジル)カルバメート

(E) で得た5-フルオロ-4-メチル-2-ピリジナミン (2.82 g, 22.4 mmol) を *tert*-ブタノール (100 ml) に溶解し、*tert*-ブチルジカルボネート (5.12 g, 23.5 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を1時間かけてゆっくりと滴下し、一晚室温で攪拌した。析出物を濾別し、母液を濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製し、標記化合物 (3.17 g, 66%) を白色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 2.30 (3H, s), 7.74 (1H, br), 7.83 (1H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ).

MS;  $m/z$ : ( $\text{MH}^+$ ) 227

(G) *tert*-ブチル *N*-(5-フルオロ-4-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ピリジル)カルバメート

(F) で得た *tert*-ブチル *N*-(5-フルオロ-4-メチル-2-ピリジル)カルバメート (75.6 mg, 0.334 mmol) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  にて *n*-ブチルリチウム (1.5Mヘキサン溶液, 0.468 ml, 0.702 mmol) を滴下した。反応液を室温まで昇温して1時間攪拌し、再度 $-78^\circ\text{C}$  に冷却して、2-(プロモメチル)-4-イソプロピル-1,3-チアゾール (84.6 mg, 0.384 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を滴下した後、室温まで昇温した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:酢酸エチル=100:1) にて精製し、標記化合物 (40.0 mg, 33%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (6H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.54 (9H, s), 3.09 (1H, m), 3.15 (2H, m), 3.32 (2H, m), 6.71 (1H, s), 7.90 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ) 8.23 (1H, br).  
 MS;  $m/z$ : ( $\text{MH}^+$ ) 366

(H) 5-フルオロ-4-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ピリジナミン

(G) で得た *tert*-ブチル *N*-{5-フルオロ-4-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ピリジル} カルバメート (393 mg, 1.08 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、氷冷下トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶解して、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:2) にて精製し、標記化合物 (40.0 mg, 33%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.05 (3H, m), 3.27 (2H, m), 6.32 (1H, m), 6.72 (1H, m), 7.84 (1H, m).

(I) 7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-4-オン

(H) で得た 5-フルオロ-4-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-2-ピリジナミン (310 mg, 1.15 mmol) をキシレン (2.5 ml) に溶解し、ジ (2, 4, 6-トリクロロフェニル) マロネート (568 mg, 1.23 mmol) を加え、30 分間加熱還流した。反応液を放冷した後、濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:1) にて精製し、標記化合物 (325 mg, 84%) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.05 (1H, m), 3.40 (4H, m), 5.40 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.40 (1H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 9.00 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ).

MS;  $m/z$ : ( $\text{MH}^+$ ) 334, ( $\text{MH}^-$ ) 332

(J) 7-フルオロ-2-(3-ヒドロキシピペリジノ)-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン

(I) で得た 7-フルオロ-2-ヒドロキシ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン (150 mg, 0.450 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) とジメチルホルムアミド (1 ml) の混合溶媒に溶解し、塩化 p-トルエンスルホン (129 mg, 0.675 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン (60.5 mg, 0.494 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈して、水洗した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、3-ヒドロキシピペリジン (310 mg, 2.25 mmol) とトリエチルアミン (0.3 ml) を加え、80℃で 2 時間攪拌した。反応液を放冷後、クロロホルムにて希釈して、水洗した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をプレパラティブ TLC (クロロホルム:メタノール=100:3) にて精製し、標記化合物 (147 mg, 79%) を黄色固形物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.56 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.86 (1H, m), 1.99 (1H, m), 3.07 (1H, m), 3.21 (2H, m), 3.34 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.38 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.98 (1H, m), 5.66 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.70 (1H, d, J=5.4 Hz).

(K) 1-{7-フルオロ-3-ホルミル-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-2-イル}-3-ピペリジルホルメート

ジメチルホルムアミド (3 ml) にオキシ塩化リン (0.083 ml, 0.882 mmol) を氷冷下加え、30 分間攪拌した。そこに (J) で得た 7-フルオロ-2-(3-ヒドロキシピペリジノ)-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン (147 mg, 0.353 mmol) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を加え、室温に昇温して 1 時間攪拌した。さらにオキシ塩化リン (0.083 ml, 0.882 mmol) を加え、30 分間



攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム:メタノール=400:1）にて精製し、さらにプレパラティブTLC（クロロホルム:メタノール=100:1）にて精製し、標記化合物（145mg、87%）を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.69 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.89 (1H, m), 2.02 (1H, m), 3.06 (1H, m), 3.25 (2H, m), 3.37 (2H, m), 3.63 (2H, m), 3.78 (1H, dd,  $J=13.7$  and  $6.6\text{ Hz}$ ), 3.88 (1H, dd,  $J=13.7$  and  $3.2\text{ Hz}$ ), 5.06 (1H, m), 6.74 (1H, s), 7.10 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 10.1 (1H, s).

(L) *tert*-ブチル (*E*)-3-{7-フルオロ-2-(3-ホルミルピペリジノ)-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート

(K) で得た 1-{7-フルオロ-3-ホルミル-8-[2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-2-イル}-3-ビペリジルホルメート (145mg, 0.307mmol) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、*tert*-ブトキシカルボニルメチレントリフェニルホスホラン (1.38g, 3.68mmol) を加え、2日間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残留物をプレパラティブTLC（クロロホルム:メタノール=100:4）にて精製し、標記化合物 (147mg、84%) を黄色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.51 (9H, s), 1.73 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.99 (2H, m), 3.06 (1H, m), 3.26 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.74 (1H, m), 5.12 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.05 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, s), 8.80 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ).

(M) *tert*-ブチル (E) - 3 - { 7-フルオロ-2- (3-ヒドロキシ  
ピペリジノ) - 8 - [ 2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)  
エチル] - 4-オキソ-4*H*-ピリド [ 1, 2-*a* ] ピリミジン-3-イル }  
- 2-プロペノエート

(L) で得た *tert*-ブチル (E) - 3 - { 7-フルオロ-2- (3-ホ  
ルミルピペリジノ) - 8 - [ 2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-  
イル)エチル] - 4-オキソ-4*H*-ピリド [ 1, 2-*a* ] ピリミジン-3-  
イル } - 2-プロペノエート ( 147 mg, 0.258 mmol ) をメタノ  
ール ( 3 ml ) に溶解し、ナトリウムメトキシド ( 33.6 mg, 0.618 m  
mol ) を加え、室温にて9時間攪拌した。反応液に蒸留水を加え、クロロホ  
ルムで抽出した ( 2回 ) 。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して  
得られた残留物をプレパラティブTLC (クロロホルム:メタノール=100:  
5) にて精製し、標記化合物 ( 91.6 mg, 65% ) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.51 (9H, s), 1.60 (2H, m), 1.83 (2H, m), 3.05 (1H, m), 3.26 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.57 (2H, m), 3.73 (1H, m), 3.87 (1H, m), 4.01 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.21 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.48 (1H, d, J=15.6 Hz), 8.81 (1H, d, J=5.6 Hz) .

(N) (E) - 3 - { 7-フルオロ-2- (3-ヒドロキシピペリジノ) - 8 -  
[ 2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル] - 4-  
オキソ-4*H*-ピリド [ 1, 2-*a* ] ピリミジン-3-イル } - 2-プロペノ  
エノイック アシッド

(M) で得た *tert*-ブチル (E) - 3 - { 7-フルオロ-2- (3-ヒ  
ドロキシピペリジノ) - 8 - [ 2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-  
2-イル)エチル] - 4-オキソ-4*H*-ピリド [ 1, 2-*a* ] ピリミジン-3-  
イル } - 2-プロペノエート ( 43.6 mg, 0.0803 mmol ) を4  
規定塩酸-ジオキサソ ( 3 ml ) に溶解し、2時間室温にて攪拌した。反応液  
を濃縮して得られた残留物をプレパラティブTLC (クロロホルム:メタノール  
=10:1) にて精製し、標記化合物 ( 35.6 mg, 91% ) を凍結乾燥物  
として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.54 (1H, m), 1.71 (1H, m), 1.87 (2H, m), 3.06 (1H, m), 3.23 (2H, m), 3.37 (2H, m), 3.45 (1

H, m), 3.62 (3H, m), 3.99 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.18 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.56 (1H, d, J=15.4 Hz), 8.73 (1H, d, J=4.9 Hz).

MS; m/z: (MH<sup>+</sup>) 487, (MH<sup>-</sup>) 485

実施例157: (E)-3-{2-{3-[ (アミノカルボニル) オキシ] ピペリジノ}-7-フルオロ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエイク アシッド

(A) *tert*-ブチル (E)-3-{2-{3-[ (アミノカルボニル) オキシ] ピペリジノ}-7-フルオロ-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート

実施例156の(M)で得た *tert*-ブチル (E)-3-{7-フルオロ-2-(3-ヒドロキシピペリジノ)-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-イル}-2-プロペノエート (48.0 mg, 0.0885 mmol) を酢酸エチル (3 ml) に溶解し、イソシアン酸トリクロロアセチル (0.052 ml, 0.442 mmol) を加え1時間室温にて攪拌した。反応液にメタノール-クロロホルム (1:10, 10 ml) を加え、濃縮して得られた残渣をメタノール (3 ml), 蒸留水 (1 ml) の混合溶媒に溶解し、ギ酸ナトリウム (12.0 mg, 0.177 mmol) を加え、一晚室温にて攪拌した。さらにギ酸ナトリウム (12.0 mg, 0.177 mmol) を加えて5時間攪拌した後、反応液を濃縮して得られた残留物をプレパラティブ TLC (クロロホルム:メタノール=100:5) にて精製し、標記化合物 (71.3 mg、定量的) を凍結乾燥物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.51 (9H, s), 1.78 (1H, m), 1.84-2.00 (3H, m), 3.06 (1H, m), 3.26 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.39 (2H, m), 3.52 (1H, m), 3.66 (2H, m), 4.81 (1H, m), 4.90 (1H, br), 6.70 (1H, br), 6.74 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.26 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.68 (1H, d, J=15.6 Hz), 8.81 (1H, d, J=5.4 Hz).

MS; m/z: (MH<sup>+</sup>) 586, (MH<sup>-</sup>) 584

(B) (E) - 3 - { 2 - { 3 - [ (アミノカルボニル) オキシ] ピペリジノ } - 7 - フルオロ - 8 - [ 2 - (4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) エチル ] - 4 - オキソ - 4H - ピリド [ 1, 2 - a ] ピリミジン - 3 - イル } - 2 - プロペノエイク アシッド

(A) で得た *tert*-ブチル (E) - 3 - { 2 - { 3 - [ (アミノカルボニル) オキシ] ピペリジノ } - 7 - フルオロ - 8 - [ 2 - (4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) エチル ] - 4 - オキソ - 4H - ピリド [ 1, 2 - a ] ピリミジン - 3 - イル } - 2 - プロペノエート (51.8mg, 0.0884mmol) を 4 規定塩酸 - ジオキサソ (3ml) に溶解し、一晚室温にて攪拌した。反応液を濃縮して得られた残留物をプレパラティブ TLC (クロロホルム:メタノール = 10:1) にて精製し、標記化合物 (26.8mg, 57%) を凍結乾燥物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.25 (6H, d, J=6.8Hz), 1.68 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.97 (2H, m), 3.02 (1H, m), 3.25 (2H, m), 3.41 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.57 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, m), 4.73 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=15.6Hz), 6.97 (1H, s), 7.29 (1H, d, J=6.8Hz), 7.55 (1H, d, J=15.6Hz), 8.71 (1H, d, J=5.6Hz).

MS; m/z: (MH<sup>+</sup>) 530, (MH<sup>-</sup>) 528

実施例 158: 3 - { 2 - (3 - ホルミルピペリジノ) - 8 - [ 2 - (4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) エチル ] - 4 - オキソ - 4H - ピリド [ 1, 2 - a ] ピリミジン - 3 - イル } プロパノイク アシッド

(A) メチル (E) - 3 - { 2 - (3 - ホルミルピペリジノ) - 8 - [ 2 - (4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) エチル ] - 4 - オキソ - 4H - ピリド [ 1, 2 - a ] ピリミジン - 3 - イル } - 2 - プロペノエート

1 - { 3 - ホルミル - 8 - [ 2 - (4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) エチル ] - 4 - オキソ - 4H - ピリド [ 1, 2 - a ] ピリミジン - 2 - イル } - 3 - ピペリジルホルメート (94.0mg, 0.207mmol) とビス (2, 2 - ートリフルオロエチル) (メトキシカルボニルメチル) ホスホノエート (0.131ml, 0.620mmol) をテトラヒドロフラン (2ml) に溶解し、DBU (0.085ml, 0.620mmol) 及び塩化リチウム (26.3mg, 0.620mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。

反応液を濃縮して得られた残渣をプレパラティブTLC (クロロホルム-メタノール=100:2) にて精製し、標題化合物 (80.9 mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.74-2.00 (4H, m), 3.07 (1H, m), 3.20 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 3.36 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 3.54 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.77 (3H, s), 5.14 (1H, m), 6.73 (1H, s), 6.84 (1H, dd,  $J=7.3$  and  $1.7\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, s), 7.62 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, s), 8.85 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

(B) メチル 3- {2- (3-ホルミルピペリジノ) -8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} プロパノエート

(A) で得たメチル (E) -3- {2- (3-ホルミルピペリジノ) -8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} -2-プロパノエート (80.9 mg, 0.158 mmol) をエタノール (3 ml) に溶解し、5%パラジウム-カーボン (30 mg) を加え、水素雰囲気下、1 atm で二日攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣をプレパラティブTLC (クロロホルム-メタノール=100:2) にて精製し、標題化合物 (23.1 mg, 28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.74-2.03 (4H, m), 3.07 (1H, m), 3.20 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 2.73 (2H, m), 2.93 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.20 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.35 (2H, m), 3.37 (2H, m), 3.68 (3H, s), 5.12 (1H, m), 6.72 (1H, s), 6.81 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, s), 7.26 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.79 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS;  $m/z$ : 513 ( $\text{MH}^+$ ), 511 ( $\text{MH}^-$ )

(C) 3- {2- (3-ホルミルピペリジノ) -8- [2- (4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) エチル] -4-オキソ-4*H*-ピリド [1, 2-*a*] ピリミジン-3-イル} プロパノイック アシッド

(B)で得たメチル 3-{2-(3-ホルミルピペリジノ)-8-[2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)エチル]-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-イル} プロパノエート (23.1 mg, 0.0451 mmol) をメタノール-テトラヒドロフラン-水 (1:1:1) の混合溶液 (3 ml) に溶解し、水酸化リチウム1水和物 (3.8 mg, 0.0901 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に1規定塩酸 (0.091 ml) を加え、系内を中性とした後、溶媒を留去。得られた残渣をプレパラティブTLC (クロロホルム-メタノール=10:1) にて精製し、標題化合物 (15.0 mg, 71%) を凍結乾燥物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.26 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.51 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.64 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.95-3.08 (3H, m), 3.20 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.40 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.57 (1H, m), 3.78 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.03 (1H, dd,  $J=7.3$  and  $2.0\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, s), 8.74 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ).

MS;  $m/z$ : 471 ( $\text{MH}^+$ ), 469 ( $\text{MH}^-$ )

実施例 159: 1-(2-フルオロエチル)-7-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-1, 4-ジヒドロ-4-キノリノン (A) エチル 1-(2-フルオロエチル)-7-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート

エチル 7-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート (368 mg, 1.00 mmol) をジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、炭酸カリウム (276 mg, 2.00 mmol)、1-ブromo-2-フルオロエタン (0.223 ml, 3.00 mmol) を加え、65℃ にて一晩攪拌した。反応液を放冷した後、酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=100:1) にて精製し、標記化合物 (254 mg, 61%) を無色透明油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (6H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.39 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.13 (1H, m), 4.36 (2H,

q), 4.54 (2H, ddd,  $J=24.9, 4.6$  and  $4.4$  Hz), 4.85 (2H, ddd,  $J=46.6, 4.6$  and  $4.4$  Hz), 6.86 (1H, s), 7.40 (2H, s), 7.43 (1H, s), 7.57 (1H, dd,  $J=8.5$  and  $1.2$  Hz), 8.43 (1H, s), 8.47 (1H, dd,  $J=8.5$  and  $2.0$  Hz).

MS;  $m/z$ : ( $MH^+$ ) 415

(B) 1-(2-フルオロエチル)-7-[*(E)*-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシリック アシッド

(A) で得たエチル 1-(2-フルオロエチル)-7-[*(E)*-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート (254 mg, 0.613 mmol) をメタノール-テトラヒドロフラン-水 (1:1:1) の混合溶液に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.23 ml, 1.23 mmol) を加え、室温して8時間攪拌した。反応液に1規定塩酸 (1.23 ml, 1.23 mmol) を加え、系内を中性とした後、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (174 mg, 73%) を黄色固形物として得た。

(C) 1-(2-フルオロエチル)-7-[*(E)*-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

(B) で得た 1-(2-フルオロエチル)-7-[*(E)*-2-(4-イソプロピル-1,3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシリック アシッド (174 mg, 0.450 mmol) をジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (0.126 ml, 0.900 mmol)、クロロギ酸エチル (0.086 ml, 0.900 mmol) を加え1時間攪拌した。室温に昇温し30分攪拌後、更に0℃にて1時間攪拌した。反応液に濃アンモニア水 (0.15 ml) を加え室温にて一晚攪拌した。酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (164 mg, 94%) を淡黄色固形物として得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.36 (6H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.17 (1H, m), 4.59 (2H, ddd,  $J=23.9, 4.9$  and  $4.6$  Hz), 4.87 (2H, ddd,  $J=46.4, 4.9$  and  $4.6$  Hz)

z), 5.75 (1H, br), 6.92 (1H, s), 7.28 (1H, m), 7.47 (2H, s), 7.69 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.54 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.79 (1H, s), 9.66 (1H, br). MS; m/z: (MH<sup>+</sup>) 386

(D) 1-(2-フルオロエチル)-7-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボニトリル

ジメチルホルムアミド (0.109 ml, 1.40 mmol) のアセトニトリル溶液 (2 ml) に、氷冷下オキザリルクロリド (0.111 ml, 1.28 mmol) を加え、同温にて15分間攪拌した後、(C) で得た 1-(2-フルオロエチル)-7-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキサミド (164 mg, 0.425 mmol) のアセトニトリル溶液 (3 ml) を加え、同温にて10分間攪拌した。これにピリジン (0.206 ml, 2.55 mmol) を加え、同温にて10分間攪拌した後、室温にて2時間攪拌した。0℃にてあらかじめ調整したジメチルホルムアミド (0.109 ml, 1.40 mmol) およびオキザリルクロリド (0.111 ml, 1.28 mmol) のアセトニトリル溶液 (1 ml) を加えた後、ピリジン (0.206 ml, 2.55 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をプレパラティブ TLC (クロロホルム:メタノール=100:7) にて精製し、標記化合物 (179 mg、定量的) を淡黄色固形物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.36 (6H, d, J=7.1 Hz), 3.15 (1H, m), 4.52 (2H, ddd, J=24.6, 4.6 and 4.4 Hz), 4.85 (2H, ddd, J=46.6, 4.6 and 4.4 Hz), 6.93 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.46 (2H, s), 7.69 (1H, dd, J=8.5 and 1.2 Hz), 8.03 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=8.6 Hz).

(E) 1-(2-フルオロエチル)-7-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エテニル]-3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-1, 4-ジヒドロ-4-キノリノン

塩化アルミニウム (55.7 mg, 0.418 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1 ml) に、氷冷下アジ化ナトリウム (81.5 mg, 1.25



mmol) を加え、室温にて15分間攪拌した。次いで、(D) で得た1-(2-フルオロエチル)-7-[ (E)-2-(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)-1-エチニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボニトリル (51.2 mg, 0.139 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1 ml) を加え、85-90℃にて一晚攪拌した。氷水-1規定塩酸 (1 ml) に反応液を注ぎ、室温にて1.5時間攪拌した。析出物を濾取し、クロロホルム-メタノール-ヘキサンから再結晶して、標記化合物 (15.1 mg, 26%) を無色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.29 (6H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.08 (1H, m), 4.82 (1H, m), 4.94 (2H, m), 4.95 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.64 (1H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, s), 8.37 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 9.05 (1H, s).

LCMS;  $m/z$ : 411 ( $\text{MH}^+$ )

実施例160: 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メチル]-2-モルホリノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシリック アシッド

(A) エチル 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-2-(メチルスルホニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート

公知 [J. Heterocyclic Chem., 27, 839 (1990)] のエチル 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-2-(メチルスルファニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート (300 mg, 0.976 mmol) を塩化メチレン (6 ml) に溶解し、メタクロ過安息香酸 (755 mg, 2.93 mmol) を加え、一晚攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水、亜硫酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) にて展開し、標記化合物 (140 mg, 39%) を白色固形物として得た。さらに (クロロホルム: メタノール=100:1) にて展開し、エチル 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-2-(メチルスルフィニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート (101 mg, 29%) を無色透明油状物として得た。

スルホン体 (標記化合物)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (2H, m), 1.39 (3H, t,

$J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.44 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.92 (1H, m), 4.43 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=11.5$  and  $6.4\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=9.8$  and  $8.6\text{ Hz}$ ).

ES-MS;  $m/z$ : 372 ( $\text{MH}^+$ )

スルホキンド体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99 (2H, m), 1.39 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.46 (2H, m), 3.16 (3H, s), 4.42 (3H, m), 7.66 (1H, dd,  $J=11.3$  and  $6.4\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, t,  $J=9.3\text{ Hz}$ ).

ES-MS;  $m/z$ : 356 ( $\text{MH}^+$ )

(B) エチル 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-2-モルホリノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート

(A) で得たエチル 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-2-(メチルスルホニル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート (140 mg, 0.377 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、モルホリン (0.0395 ml, 0.452 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (0.131 ml, 0.754 mmol) 及びマグネシウムブロミド ジエチルエーテレート (389 mg, 1.51 mmol) を加え、2時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をプレパラティブ TLC (クロロホルム-メタノール=100:5) にて精製し、標題化合物 (89.2 mg, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.80 (2H, m), 1.40 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.41 (2H, m), 3.14 (1H, m), 3.36 (4H, t,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.84 (4H, t,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 4.38 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=11.7$  and  $6.4\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=10.0$  and  $9.0\text{ Hz}$ ).

(C) エチル 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メチル]-2-モルホリノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシレート

(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メタノール (37.0 mg, 0.235 mmol) をジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、

# Order 24-0126

(D) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メチル]-2-モルホリノ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボキシリック アシッド

$$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta: 0.58 (2\text{H, m}), 1.17 (2\text{H, m}), 1.33 (6\text{H, d, } J=6.8\text{ Hz}), 3.11 (1\text{H, m}), 3.29 (1\text{H, m}), 3.52 (4\text{H, m}), 4.00 (4\text{H, m}), 5.55 (2\text{H, s}), 6.97 (1\text{H, s}), 7.28 (1\text{H, d, } J=6.8\text{ Hz}), 7.90 (1\text{H, d, } J=10.7\text{ Hz}).$$

LCMS ; m/z : 487 (M)

実施例 161 : (Z) - 3 - (1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 7 - [(4 - イソプロピル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル)メチル] - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリル) - 2 - プロペオニック アシッド

(A) 1 - シクロプロピル - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド

1 - シクロプロピル - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキシリック アシッド (1.00 g, 3.77 mmol) をジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (0.788 ml, 5.66 mmol)、クロロギ酸エチル (0.538 ml, 5.66 mmol) を加え 1 時間攪拌した。室温に昇温し 30 分攪拌後、更に 0℃ にて 1 時間攪拌した。反応液に濃アンモニア水 (0.75 ml) を加え室温にて一晩攪拌した。酢酸エチルで希釈し、クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して標記化合物 (1.23 g、定量的) を白色固形物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1.21 (2H, m), 1.42 (2H, m), 3.56 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J = 11.2 and 6.4 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 10.5 and 8.5 Hz), 8.88 (1H, s) .

(B) 1 - シクロプロピル - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボニトリル

ジメチルホルムアミド (0.712 ml, 9.19 mmol) のアセトニトリル溶液 (10 ml) に、氷冷下オキザリルクロリド (0.729 ml, 8.36 mmol) を加え、同温にて 15 分間攪拌した後、(A) で得た 1 - シクロプロピル - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 3 - キノリンカルボキサミド (1.23 g, 4.18 mmol) のアセトニトリル溶液 (10 ml) を加え、同温にて 10 分間攪拌した。これにピリジン (1.35 ml, 16.7 mmol) を加え、同温にて 10 分間攪拌した後、室温にて一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、標記化合物 (714 mg, 77%) を淡黄色固形物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.16 (2H, m), 1.42 (2H, m), 3.47 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J = 11.0 and 6.4 Hz), 8.16 (1H, s), 8.21 (1H, dd, J = 10.0 and

8. 6 Hz) .

MS ; m/z : 247 (MH<sup>+</sup>)

(C) 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルバルデヒド

(B) で得た 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボニトリル (150 mg, 0.609 mmol) を酢酸-水-ピリジン (1 : 1 : 2) の混合溶液 (4 ml) に溶解し、ラネーニッケル (触媒量) とホスフィン酸ナトリウム 1 水和物 (258 mg, 2.44 mmol) を加え、60℃にて一晩攪拌した。反応液を放冷後、触媒をセライト濾過で除去し、熱エタノールで洗浄した。母液を濃縮した後、クロロホルムで希釈し、硫酸銅水溶液で洗浄。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、標記化合物 (97.0 mg, 64%) を淡黄色固形物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.18 (2H, m), 1.39 (2H, m), 3.47 (1H, m), 7.78 (1H, dd, J=11.2 and 6.3 Hz), 8.27 (1H, dd, J=10.2 and 8.8 Hz), 8.42 (1H, s), 10.37 (1H, s) .

LCMS ; m/z : 250 (MH<sup>+</sup>)

(D) *tert*-ブチル (E)-及び (Z)-3-(1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリル)-2-プロペノエート

(C) で得た 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルバルデヒド (97.0 mg, 0.389 mmol) をジメチルホルムアミド/テトラヒドロフラン (2 : 1) の混合溶媒 (3 ml) に溶解し、(*tert*-ブトキシカルボニルメチレン) トリフェニルホスホラン (176 mg, 0.467 mmol) を加え、70℃にて 11 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をプレパラティブ TLC (クロロホルム:メタノール=100:5) にて分離精製し、標記化合物 (Z 異性体) (68.7 mg, 51%) さらに標記化合物 (E 異性体) (32.9 mg, 29%) をそれぞれ淡黄色固形物として得た。

(Z 異性体) R<sub>f</sub>=Higher

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.23 (2H, m), 1.32 (2H, m), 1.50 (9H, s), 3.43 (1H, m), 5.86 (1H, d, J=13.2 Hz), 7.27 (1H, d, J=13.2 Hz), 7.71 (1H, dd, J=11.5 and 6.4 Hz), 8.22 (1H, dd, J=10.0 a

nd 9. 1 Hz), 9. 36 (1H, s).  
MS; m/z: 348 (MH<sup>+</sup>)

(E異性体) Rf = Lower

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 11 (2H, m), 1. 33 (2H, m),  
1. 52 (9H, s), 3. 43 (1H, m), 7. 14 (1H, d, J=15.  
8 Hz), 7. 39 (1H, d, J=15. 8 Hz), 7. 70 (1H, dd,  
J=11. 5 and 6. 3 Hz), 7. 88 (1H, s), 8. 24 (1H,  
dd, J=10. 5 and 8. 5 Hz).  
MS; m/z: 348 (MH<sup>+</sup>)

(E) *tert*-ブチル (Z)-3-(1-シクロプロピル-6-フルオロ  
-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メチル]-4-オ  
キソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリル)-2-プロペノエート

(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メタノール (31.  
1 mg, 0. 198 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、  
18-クラウン-6 (57. 5 mg, 0. 218 mmol)、水素化ナトリウ  
ム (95%, 5. 5 mg, 0. 218 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下1  
5分間攪拌した。(D) で得た *tert*-ブチル (Z)-3-(1-シクロプ  
ロピル-6, 7-ジフルオロ-4-オキシ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリル)  
-2-プロペノエート (68. 7 mg, 0. 198 mmol) のジメチルホル  
ムアミド (1 ml) 溶液を加え、室温で2時間攪拌した後、反応液に塩化アン  
モニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム  
で乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をプレパラティブTLC (クロ  
ロホルム-メタノール=100:1) にて精製し、標題化合物 (52. 4 mg,  
55%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 15 (2H, m), 1. 29 (2H, m),  
1. 33 (3H, d, J=6. 8 Hz), 1. 50 (9H, s), 3. 11 (1  
H, m), 3. 36 (1H, m), 5. 58 (2H, s), 5. 82 (1H,  
d, J=12. 9 Hz), 6. 97 (1H, s), 7. 27 (1H, d, J=  
12. 9 Hz), 7. 55 (1H, d, J=6. 8 Hz), 8. 11 (1H,  
d, J=11. 5 Hz), 9. 32 (1H, s).

(F) (Z)-3-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[(4-イソプ  
ロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メチル]-4-オキシ-1, 4-ジヒ  
ドロ-3-キノリル)-2-プロペオニック アシッド

(E) で得た (Z) - 3 - (1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メチル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリル) - 2-プロペノエート (52.4 mg, 0.108 mmol) を 4 規定塩酸-ジオキサン (2 ml) に溶解し、一晚攪拌した。反応液を濃縮し、析出した固体をエーテルで濾取して、標記化合物 (54.3 mg, 定量的) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (3H, d,  $J=7.1$  Hz), 1.53 (2H, m), 1.73 (2H, m), 3.18 (1H, m), 4.38 (1H, m), 5.90 (2H, s), 6.77 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.26 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 8.41 (2H, m), 9.79 (1H, s).

ES-MS;  $m/z$ : 427 ( $\text{MH}^+$ )

実施例 162: (E) - 3 - (1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メチル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリル) - 2-プロペオニック アシッド

(A) *tert*-ブチル (E) - 3 - (1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メチル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリル) - 2-プロペノエート

(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル) メタノール (19.5 mg, 0.124 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、18-クラウン-6 (35.8 mg, 0.135 mmol)、水素化ナトリウム (95%, 3.4 mg, 0.135 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下 15 分間攪拌した。*tert*-ブチル (E) - 3 - (1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリル) - 2-プロペノエート (39.2 mg, 0.124 mmol) のジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した後、反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をプレパラティブ TLC (クロロホルム-メタノール = 100:1) にて精製し、標記化合物 (44.7 mg, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.03 (2H, m), 1.30 (2H, m), 1.31 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.51 (9H, s), 3.11 (1H, m), 3.36 (1H, m), 5.57 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.12 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.79 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J=11.2$  Hz).

(B) (*E*)-3-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メチル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリル)-2-プロペオニック アシッド

(A) で得た (*E*)-3-(1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-[(4-イソプロピル-1, 3-チアゾール-2-イル)メチル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリル)-2-プロペノエート (44.7 mg, 0.0992 mmol) を 4 規定塩酸-ジオキサン (2 ml) に溶解し、一晚攪拌した。反応液を濃縮し、析出した固体をエーテルで濾取して、標記化合物 (32.9 mg, 83%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (2H, m), 1.33 (3H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 1.38 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.56 (1H, m), 5.66 (2H, s), 7.13 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, s), 7.60 (1H, d,  $J=15.6\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $6.9\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, s).

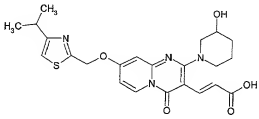
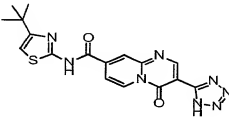
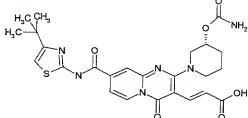
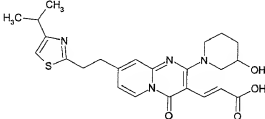
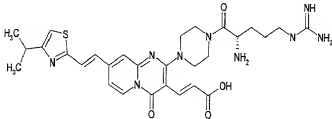
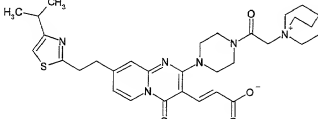
ES-MS;  $m/z$ : 429 ( $\text{MH}^+$ ).



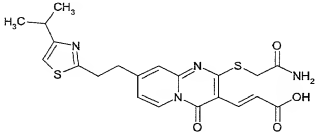
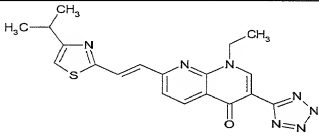
# 試験例 1：多剤耐性緑膿菌に対する抗微生物剤との併用効果

多剤耐性緑膿菌として、薬剤排出ポンプ高発現株である緑膿菌 PAM1723 株を使用した。併用抗菌薬としてキノロン系抗菌薬であるレボフロキサシン (LVFX) あるいはモノバクタム系抗生物質であるアズトレオナム (AZT) を供試した。本発明化合物のうち、表 1 に示す実施例番号に記載した化合物につき、レボフロキサシンについては PAM1723 株に対する最小発育阻止濃度の  $1/4$  及び  $1/8$  以下の濃度と併用した際に、抗菌活性を増強するのに必要な最低濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ ) を測定した。また、アズトレオナムについては  $1/8$  以下の濃度と併用した際に、抗菌活性を増強するのに必要な最低濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ ) を測定した。各薬剤とも 18 時間併用時の効果を示した。肉眼にて培地の濁りを確認することによりその効果を判定した。培地はミューラーヒントンプロス (MHB, Difco) を使い、接種菌量は  $1 \times 10^6$  CFU/ml とした。表 1 より明らかなように、本発明化合物は、薬剤耐性緑膿菌に対して、主に薬剤排出ポンプによる菌の耐性化を阻止することにより併用効果を発現することより、臨床上的有用性を期待し得る化合物群であると結論された。

实施例番号	MPC4 LVFX	MPC8 LVFX	MPC8 AZT
5	0.5	8	8
10	2	16	4
18	$\leq 0.25$	1	0.5
26	0.25	1	1
78	0.5	1	1
94	4	16	16
98	1	4	4
104	0.24	1	0.5
117	1	4	4
130	2	8	8
135	4	16	8
141	0.25	16	2
152	2	8	4
155	0.25	2	2

实施例番号	構造式
5	
10	
18	
26	
78	
94	

实施例番号	構造式
98	
104	
117	
130	
135	
141	

実施例番号	構造式
152	
155	

## 試験例 2 : 薬剤排出ポンプ阻害薬と複数抗菌薬の併用による相乗効果

薬剤排出ポンプ阻害薬を薬剤排出ポンプの基質となりうる 2 剤以上の抗菌薬と併用することにより、強い相乗効果が得られ緑膿菌感染症治療において有効な治療法を提供することができる。組合せ抗菌薬としては、キノロン系、β-ラクタム系、テトラサイクリン系、マクロライド系、クロラムフェニコール、スルホンアミド、トリメトプリム、β-ラクタメース阻害薬、などの緑膿菌 Mex 系薬剤排出ポンプにより排出される抗菌薬が含まれる。

### (1) 3 次元チェッカーボード法によるポンプ阻害薬とレボフロキサシン (LVFX), メロペネム (MEPM) の併用効果

緑膿菌野生株 PAM1020 を用い、チェッカーボード法により測定した。すなわち、LVFX、MEPM (11 濃度段階および 0  $\mu\text{g/ml}$ ) および実施例 26 の化合物 (40 ~ 0.625 および 0  $\mu\text{g/ml}$ ) を含むミューラーヒントンプロスに被験菌株を  $10^6$  CFU/ml 接種し、37℃、18 時間培養後、単独時および併用時の MIC を測定した。チェッカーボード法により測定し、次式より FIC index を計算した。

$$\text{FIC index} = a/a_0 + b/b_0 + c/c_0$$

$a_0$  : A 剤単独の MIC、 $a$ : A 剤、B 剤、C 剤併用時の A 剤の MIC

$b_0$  : B 剤単独の MIC、 $b$ : A 剤、B 剤、C 剤併用時の B 剤の MIC

$c_0$  : C 剤単独の MIC、 $c$ : A 剤、B 剤、C 剤併用時の C 剤の MIC

FIC index  $\leq 0.75$  を相乗作用、 $>0.75$  から  $\leq 1.125$  を相加または弱い相乗作用、 $>1.125 \sim \leq 3.0$  を併用効果なし、 $>3.0$  を拮抗として判定した。

結果を下記の表に示す。LVFX と実施例 26 の化合物の 2 剤併用に対する MEPM の影響については、実施例 26 の化合物のいずれの作用濃度 (0.625 ~ 40  $\mu\text{g/ml}$ ) においても明確な MEPM 添加効果が認められた。3 剤の併用効果についても同様に、実施例 26 の化合物のいずれの作用濃度 (0.625 ~ 40  $\mu\text{g/ml}$ ) においても明確な MEPM 添加効果が認められた。

なお、供試薬剤の PAM1020 株に対する MIC は、LVFX : 0.25  $\mu$ g/ml、実施例 2  
6 の化合物 :  $\geq 80$   $\mu$ g/ml および MEPM : 0.5  $\mu$ g/ml であった。

### 3 剤併用時の FIC 値

実施例 2 6 の化合物	FIC index									
	0.016 (MEPM濃度 $\mu$ g/ml)	LVFX 濃度 ( $\mu$ g/ml)	0.0313 (MEPM濃度 $\mu$ g/ml)	LVFX 濃度 ( $\mu$ g/ml)	0.0625 (MEPM濃度 $\mu$ g/ml)	LVFX 濃度 ( $\mu$ g/ml)	0.125 (MEPM濃度 $\mu$ g/ml)	LVFX 濃度 ( $\mu$ g/ml)	0.25 (MEPM濃度 $\mu$ g/ml)	LVFX 濃度 ( $\mu$ g/ml)
40	1.031	0.125	1.0625	0.125	0.750	0.0313	—	—	—	—
20	0.781	0.125	0.8125	0.125	0.500	0.0313	—	—	—	—
10	0.656	0.125	0.6875	0.125	0.500	0.0625	0.766	0.0039	—	—
5	0.594	0.125	0.625	0.125	0.438	0.0625	0.563	0.0156	—	—
2.5	1.063	0.25	0.59375	0.125	0.656	0.125	0.500	0.0313	—	—
1.25	1.047	0.25	1.07813	0.25	0.641	0.125	0.563	0.0625	—	—
0.625	1.039	0.25	1.07031	0.25	1.133	0.25	0.781	0.125	1.063	0.0078
0	1.031	0.25	1.0625	0.25	1.125	0.25	1.250	0.25	1.5	2

### 試験例 3 : 薬剤排出ポンプ阻害薬と消毒薬の併用効果

薬剤排出ポンプ阻害薬を薬剤排出ポンプの基質となりうる消毒薬と併用する  
ことにより、併用効果が得られ有効な消毒法を提供することが可能となる。

緑膿菌 PAM1723 (MexAB-OprM 薬剤排出ポンプ高発現株) に対し、薬剤排出ポン  
プ阻害薬と塩酸アルキルジアミノエチルグリシン (AEG) (商品名 : テゴー51)  
あるいはグルコン酸クロルヘキシジン (CHG) (商品名 : ヒビテン) との併用効果  
を液体培地希釈法により測定した。すなわち、2 段階階希釈濃度の消毒剤を含  
有するミューラーヒントン液体培地 (MHB) に終濃度が 10  $\mu$ g/ml になるように  
実施例 2 6 の化合物を添加した。供試菌の接種菌量は 10<sup>6</sup> CFU/ml とし、37℃、  
18 時間静置培養後目視判定し、コントロールの MHB と同様に濁度が認められな  
かった最小濃度を MIC とした。

結果を下記の表に示す。消毒剤と実施例 2 6 の化合物の併用効果について検  
討した結果、実施例 2 6 の化合物を 10  $\mu$ g/ml 併用することにより A EG および

CHG の PAM1723 に対する活性は、それぞれ 2 および 4 倍に増強された。

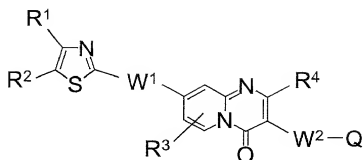
strains	MIC ( $\mu$ g/ml)					
	AEG			CHG		
	単独	併用	ratio*	単独	併用	ratio*
PAM1723	64	32	2	16	4	4

\*消毒薬単独時と実施例 2-6 の化合物併用時での MIC 値の比



請 求 の 範 囲

1. 下記的一般式 (I) :

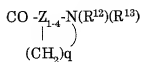


[式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> はそれぞれ独立に水素、ハロゲン原子、水酸基、基 OZ<sub>1-6</sub> (基 OZ<sub>1-6</sub> は酸素原子を介して結合する炭素数が 1 から 6 個のアルキル基又は炭素数が 1 から 6 個のフルオロアルキル基を示す)、基 S(O)<sub>n</sub>Z<sub>1-4</sub> (Z<sub>1-4</sub> は炭素数が 1 から 4 個のアルキル基又は炭素数が 1 から 4 個のフルオロアルキル基を示すか、あるいはそれらのアルキレン基を示す)、基 N(R<sup>12</sup>) (R<sup>13</sup>) (R<sup>12</sup> 及び R<sup>13</sup> はそれぞれ独立に水素又は炭素数が 1 から 4 個のアルキル基又は炭素数が 1 から 4 個のフルオロアルキル基を示す)、置換基を有してもよい基 Z<sub>1-8</sub> (Z<sub>1-8</sub> は炭素数が 1 から 8 個のアルキル基又は炭素数が 1 から 8 個のフルオロアルキル基を示す)、5 から 7 員の環状アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は 4 から 7 員の飽和若しくは部分飽和のヘテロ環基 (該環状アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又はヘテロ環基は以下の置換基: ハロゲン原子、水酸基、基 OZ<sub>1-4</sub>、基 S(O)<sub>n</sub>Z<sub>1-4</sub>、基 N(R<sup>12</sup>) (R<sup>13</sup>)、基 Z<sub>1-4</sub>、カルボキシル基、基 CO<sub>2</sub>Z<sub>1-4</sub>、基 CONH<sub>2</sub>、基 CONH(Z<sub>1-4</sub>)、及び基 CON(Z<sub>1-4</sub>) (Z<sub>1-4</sub>) からなる群から選ばれる置換基を 1 から 3 個有していてもよい) ;

W<sup>1</sup> は -CH=CH-, -N(R<sup>12</sup>)CO-, -CON(R<sup>12</sup>)-, -CH<sub>2</sub>O-, 及び -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- からなる群から選ばれる基 (上記の基の左側がチアゾール環に結合する) を示し ;

R<sup>3</sup> は水素、ハロゲン原子、水酸基、又はアミノ基を示し ;

$R^4$  は水素、基  $-OZ_{0-4}R^5$  ( $Z_{0-4}$ は炭素数が1から4個のアルキレン基若しくは炭素数が1から4個のフッ素置換アルキレン基、又は単結合を示し、 $R^5$  は5から7員の環状アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は4から7員の飽和若しくは部分飽和のヘテロ環基(該環状アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又は該ヘテロ環基は下記の置換基: ハロゲン原子、水酸基、基  $OZ_{1-4}$ 、基  $S(O)_nZ_{1-4}$ 、基  $N(R^{12})(R^{13})$ 、基  $Z_{1-4}$ 、カルボキシシル基、基  $CO_2Z_{1-4}$ 、基  $CONH_2$ 、基  $CONH(Z_{1-4})$ 、及び基  $CON(Z_{1-4})(Z_{1-4})$  からなる群から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい)、基  $-S(O)_nZ_{0-4}R^6$ 、基  $\cdot N(R^6)(R^7)$  ( $R^6$ 及び $R^7$ は、それぞれ独立に水素若しくは $Z_{1-4}$ であるか、又は両者が一緒になって飽和若しくは不飽和の5から7員環を形成し(該環は1又は2個のヘテロ原子を環構成原子として含んでいてもよい)、 $R^6$ 及び $R^7$ は以下の置換基: ハロゲン原子、水酸基、基  $OCON(R^{12})(R^{13})$ 、基  $CON(R^{12})(R^{13})$ 、基  $N(R^{12})CON(R^{12})(R^{13})$ 、基  $Z_{1-4}$ 、基  $OZ_{1-4}$ 、基  $S(O)_nZ_{1-4}$ 、基  $CH_2OH$ 、基  $(CH_2)_mN(R^{12})(R^{13})$ 、カルボキシシル基、シアノ基、基  $CO-Z_{1-4}(R^{10})-N(R^{12})(R^{13})$  (式中 $R^{10}$ はアミノ酸炭素上の側鎖に対応する置換基又は基  $-Z_{1-4}-R^{11}$  ( $R^{11}$ は四級塩を形成する置換基を示す)、及び基



からなる群から選ばれる置換基を1から3個有していてもよい)、置換基を有することもある5又は6員のアリール基、及び置換基を有することもある5又は6員の不飽和のヘテロ環基からなる群から選ばれる基を示し;

$W^2$ は単結合又は $-C(R^8)=C(R^9)-$  ( $R^8$ 及び $R^9$ はそれぞれ独立に水素、ハロゲン原子、低級アルキル基、アルコキシ基、シアノ基、カルボキシシル基、ヒドロキシメチル基、シアノメチ基、ビニル基、又は基  $N(R^{12})(R^{13})$  を示す)を示し、 $Q$ は酸性基を示すが、 $W^2$ と $Q$ とは一緒になって $E$ 又は $Z$ 配置を有するビニリデンチアゾリジンジオン又はその等価体である複素環を形成してもよく;

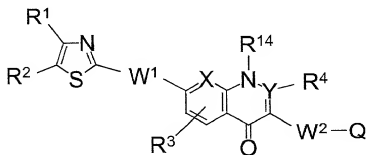
$m$ 、 $n$ は各々独立に0から2の整数を示し、 $q$ は0から3の整数を示す。]で表される化合物、生理的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を有効成分として含む微生物感染症の予防及び/又は治療のための医薬。

2. 請求の範囲第1項に記載の一般式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含み、薬剤耐性を獲得した微生物を脱耐性化させるための医薬。

3. 請求の範囲第1項に記載の一般式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩を有効成分として含み、抗微生物薬の作用を増強するための医薬。

4. 請求の範囲第1項に記載の一般式(I)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩と抗微生物薬とを含む微生物感染症の予防及び／又は治療のための医薬組成物。

5. 一般式(II)：

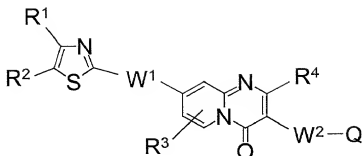


[式中R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, 及びQは上記と同義であり、R<sup>14</sup>は水素、Z<sub>1-4</sub>, Z<sub>1-4</sub>R<sup>5</sup>, 又はZ<sub>1-4</sub>OR<sup>5</sup>を示し；X及びYはそれぞれ独立にC-H又は窒素を示す]

で表される化合物、生理的に許容されるその塩、又はそれらの水和物を有効成分として含む微生物感染症の予防及び／又は治療のための医薬。

要 約 書

下記的一般式 (I) :



[R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は水素、ハロゲン原子、水酸基などを示し、W<sup>1</sup> は-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-などを示し; R<sup>3</sup> は水素、ハロゲン原子、水酸基、又はアミノ基を示し; R<sup>4</sup> は水素、基 -OZ<sub>q-4</sub>R<sup>5</sup> (Z<sub>q-4</sub> はアルキレン基若しくはフッ素置換アルキレン基、又は単結合を示し、R<sup>5</sup> は環状アルキル基、アリール基などを示す)などを示し; W<sup>2</sup> は単結合又は-C(R<sup>6</sup>)=C(R<sup>7</sup>)- (R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> は水素、ハロゲン原子、低級アルキル基などを示し、Q は酸性基を示すが、W<sup>2</sup> と Q とは一緒になってピリリデンチアゾリジンジオン又はその等価体である複素環を形成してもよく; m, n は 0 から 2 の整数を示し、q は 0 から 3 の整数を示す)で表される化合物を有効成分として含む微生物感染症の予防及び／又は治療のための医薬。